

Aus der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin
Leiter: Prof. Dr. med. M. Hölscher
an der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV des
Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reincke

Buruli Ulkus Erkrankungen in Togo 2007-2013: Nachuntersuchung behandelter Patienten

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Nathalie Arens
aus
Mainz

2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Thomas Löscher
Mitberichterstatter:	Prof. Gabriele Rieder
	PD Andreas Wieser
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Prof. Dr. Gisela Bretzel
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	30.11.2017

Teile der vorliegenden Dissertation wurden bereits veröffentlicht:

Originalarbeiten:

Beissner M, **Arens N**, Wiedemann F, Piten E, Kobara B, Bauer M, Herbinger KH, Badziklou K, Banla KA, Löscher T, Nitschke J, Bretzel G. (2015) Treatment Outcome of Patients with Buruli Ulcer Disease in Togo. PLoS Negl Trop Dis 9(10): e000417

Teile der vorliegenden Dissertation wurden auf Kongressen vorgestellt:

Poster:

Arens N, Piten E, Wiedemann F, Gadah D, Badziklou K, Beissner M, Amekuse K, Maman I, Helfrich K, Bidjada B, Kobara B, Banla KA, Löscher T, Bretzel G, Nitschke J. Treatment Outcome of BUD Patients in Togo – a Pilot Study. 103rd Biannual Meeting of the German Society for Tropical Medicine and International Health. Düsseldorf, Germany, 2014.

Arens N, Wiedemann F, Beissner M, Piten E, Gadah D, Amekuse K, Bauer M, Badziklou K, Kobara B, Herbinger KH, Banla KA, Löscher T, Bretzel G, Nitschke J. Treatment Outcome of BUD Patients in Togo – a Clinical Follow-up Study. WHO Meeting on Buruli Ulcer. Geneva, Switzerland, 2015.

Arens N, Nitschke J, Wiedemann F, Piten E, Gadah D, Amekuse K, Badziklou K, Bauer M, Kobara B, Herbinger KH, Banla KA, Löscher T, Bretzel G, Beisser M. Treatment Outcome of Patients with Buruli Ulcer Disease – a Clinical Follow-up Study from Togo. 9th European Congress on Tropical Medicine and International Health. Basel, Switzerland, 2015.

Abkürzungsverzeichnis

AITM	A bteilung für I nfektions-und T ropen m edizin an der medizinischen Klinik und Poliklinik IV des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München
ASC	Gesundheitsarbeiter der Gemeinde (franz.: A gent de S anté C ommunautaire)
BCG	B acille C almette- G uérin
BU	Buruli Ulkus (engl.: B uruli U lcer)
BUD	Buruli Ulkus Erkrankung (engl.: B uruli U lcer D isease)
BuruliVac	Identification and development of v accine candidates for B uruli Ulcer Disease
°C	Grad C elsius
CHR	Regionalkrankenhaus (franz.: C entre H ospitalier R égional)
CHP	Bezirkskrankenhaus (franz.: C entre H ospitalier P réfectoral)
CHU	Universitätskrankenhaus (franz.: C entre H ospitalier U niversitaire)
CLA	C larithromycin
CLS	Zell-Lysepuffer (engl.: c ell l ysis s olution)
CLT	Lepra-Tuberkulose-Buruli Kontrolleur (franz.: C ontrôleur L èpre- T B-Buruli)
CLT-R	(franz.: C ontrôleur L èpre- T B-Buruli- R égional)
cm	Zentimeter
d	Tag (lat.: d ies)
DAHW	Deutsche Lepra und Tuberkulose Hilfe e.V. (vormals: D eutsches A ussätzigen H ilfswerk)
DAHW-T	Deutsche Lepra und Tuberkulose Hilfe e.V. Regionalbüro Togo (vormals: D eutsches A ussätzigen H ilfswerk, T ogo)
DD	D ifferential d iagnose
DGS	Generaldirektion für Gesundheit (franz.: D irection G énérale de la S anté)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (engl.: D eoxyribonucleic a cid)
DRB-PCR	Trockenreagenz-PCR (engl.: D ry-reagent- b ased P CR)
FNA	Feinnadelaspirat
GBUI	G lobal B uruli U lcer Initiative
HI	H andicap International
ICF	Patienteneinverständniserklärung (engl.: I nformed C onsent F orm)
ID-Nr.	I dentifikations n ummer
ICP	Leitende Gesundheitspflegekraft (franz.: I nfirmier C hef de P oste)
IFN	I nterferon
IL	I nterleukin
INH	Nationales Hygiene Institut (franz.: Institut national d' H ygiène)

Abkürzungsverzeichnis

IS	I nsertions s equenz
IQR	I nterquartilsab s tand (engl.: I nter q uartile R ange)
kg	K ilogramm
LOM	B ewegungsdefizit (engl.: L imitation of M ovement)
M.	M ykobakterium
mg	M illigramm
ml	M illiliter
mm	M illimeter
MOTT	atypische Mykobakterien (engl.: M ycobacteria other than T uberculosis)
MRSA	M ethicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
µl	M ikroliter
N	N atürliche Zahl (z.B.: 1, 2, ...)
N/A	nichtzutreffend (engl.: n ot a pplicable)
NGO	nichtstaatliche Organisation (engl.: n on-governmental o rganization)
NTD	vernachlässigte Tropenkrankheit (engl.: N eglected T ropical D isease)
ORSA	O xacillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
R	S pannweite (engl.: r ange)
rRNA	ribosomale Ribonukleinsäure (engl.: R ibosomal r ibonucleic a cid)
RMP	R ifampicin
PF	Medizinischer Assistent für BUD (franz.: P oint F ocal)
pH	lat.: p otentia h ydrogenii
PCR	P olymerase-Kettenreaktion (engl.: P olymerase c hain r eaction)
PNLUB	P rogramme N ational de L utte Contre l'Ulcère de B uruli
PNLUB-LP	P rogramme N ational de L utte Contre l'Ulcère de B uruli – la L èpre et le P ian
POD	P rävention von B ehinderungen (engl.: P revention of D isability)
SM	S treptomycin
SOP	S tandardarbeitsanweisung (engl.: S tandard O perating P rocedure)
TAG	T echnisches B eratungsgremium (engl.: T echnical A dvisory G roup)
TB	T uberkulose
TNF	T umornekrosefaktor
U	E inheit (engl.: U nit)
UB	Buruli Ulkus (franz.: l'Ulcère de B uruli)
USP	P eriphere medizinische V ersorgungseinrichtung (franz.: U nité de S oins P ériphérique)
V	V olumen
WHO	W eltgesundheitsorganisation (engl.: W orld H ealth O rganization)

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung.....	1
1.1. Definition und Überblick	1
1.2. Historischer Hintergrund	1
1.3. Epidemiologie	2
1.4. Transmission.....	3
1.5. Erreger	4
1.6. Klinische Präsentation	5
1.7. Differentialdiagnosen	6
1.8. Diagnostik	7
1.9. Verlauf, Komplikationen und Folgen	8
1.10. Therapie und Prävention von Bewegungsdefiziten	10
1.11. Versorgung von BUD Patienten im togoischen Gesundheitssystem.....	11
1.12. Ablauf der Therapie von BUD Patienten in Togo	14
2. Problemstellung und Zielsetzung	17
2.1. Problemstellung	17
2.2. Zielsetzung.....	17
3. Material und Methoden.....	19
3.1. Material	19
3.1.1. Materialien für die standardisierte Probenabnahme	19
3.1.2. Zusätzliche Materialien	19
3.1.3. Material für die Mikroskopie.....	19
3.1.4. Material für die Trockenreagenz-PCR	20
3.1.5. Material für die Agarose-Gelelektrophorese	20
3.2. Methoden.....	20
3.2.1. Studiendesign	20
3.2.2. Ethische Voraussetzungen.....	20
3.2.3. Studienpopulation	20
3.2.4. Follow-up der BUD Patienten in Togo	21
3.2.4.1. Logistische Vorbereitungen.....	21
3.2.4.2. Ablauf der Nachuntersuchungen	22
3.2.4.3. Dokumentationsbögen.....	23
3.2.4.4. Körperliche Untersuchung.....	24
3.2.4.5. Standardisierte Probenentnahme	24
3.2.4.6. Transport und Konservierung des Probenmaterials	25

3.2.4.7.	Weiteres Procedere.....	25
3.2.5.	Labormethoden.....	25
3.2.5.1.	Angewandte Methoden zum Nachweis von M. ulcerans	25
3.2.5.2.	Angewandte Methoden zum Ausschluss anderer Erreger.....	26
3.2.6.	Datenmanagement.....	26
4.	Ergebnisse.....	27
4.1.	Erhobene Daten der Studienpopulation	27
4.1.1.	Generelle Charakteristika der Studienpopulation.....	27
4.1.2.	Charakteristika der initialen Läsionen der Studienpopulation.....	27
4.1.3.	Dauer der Erkrankung und Therapieformen der Studienpopulation.....	28
4.1.4.	Physiotherapie und Prävention von Bewegungsdefiziten der Studienpopulation	29
4.2.	Daten der Drop-Out Patienten	29
4.3.	Ergebnisse des Follow-ups	30
4.3.1.	Generelle Charakteristika des Follow-up Kollektivs	30
4.3.2.	Charakteristika der initialen Läsionen des Follow-up Kollektivs	30
4.3.3.	Dauer der Erkrankung und Therapieformen des Follow-up Kollektivs	31
4.3.4.	Physiotherapie und Prävention von Bewegungsdefiziten des Follow-up Kollektivs.....	32
4.3.5.	Resultate der Follow-up Untersuchung.....	32
4.3.5.1.	Ergebnisse des Follow-ups von Patienten mit sekundären Läsionen	33
4.3.5.2.	Ergebnisse des Follow-ups von Patienten mit Bewegungsdefiziten	34
4.4.	Analyse möglicher Risikofaktoren für Bewegungsdefizite	35
5.	Diskussion.....	37
5.1.	Basisdaten der Studienpopulation	37
5.1.1.	Epidemiologische und klinische Basisdaten im Vergleich zu anderen Studien.....	37
5.1.2.	Analyse der therapeutischen Maßnahmen.....	38
5.2.	Drop-Out Patienten	39
5.3.	Therapieergebnisse des Follow-up Kollektivs	40
5.3.1.	Sekundäre Läsionen.....	40
5.3.2.	Bewegungsdefizite	41
5.3.3.	Wundversorgung	43
5.3.4.	Dokumentation und Datenmanagement	43
5.4.	Empfehlungen	44
6.	Folgestudie und Ausblick	46
7.	Zusammenfassung	47
8.	Literaturverzeichnis	48

9. Danksagung.....	54
10. Curriculum Vitae	55
11. Anhang	56
11.1. Übersichtskarte Togo	56
11.2. Material für die Mikroskopie.....	57
11.3. Material für die Trockenreagenz-PCR	57
11.4. Material für die Agarose-Gelelektrophorese	58
11.5. Formular „Genehmigung der Ethikkommission Nr. 1“	58
11.6. Formular „Genehmigung der Ethikkommission Nr. 2“	59
11.7. Einverständniserklärung der Patienten	60
11.8. Nachuntersuchungsformular (Follow-up Formular)	62
11.9. WHO-Formular: UB 01.....	66
11.10. WHO-Formular: UB 02.....	66
11.11. WHO-Formular: UB 03.....	67
11.12. Patientendaten Formular	67
11.13. Labordaten Formular.....	68
11.14. Physiotherapie Dokumentationsbogen („Fiche de Bilan Kine...“)	69
11.15. Physiotherapie Dokumentationsbogen („Prévention des Incapacités...“)	69
11.16. Material und Methoden zum Ausschluss anderer Erreger	70
11.16.1. Material für die Bakteriologie	70
11.16.2. Bakteriologische Methoden zum Ausschluss anderer Erreger.....	71
11.17. Daten der Studienpopulation (bestehend aus 199 PCR bestätigten BUD Patienten)...	72
11.18. Tabelle sämtlicher erhobener Parameter	78
11.19. Diagramme: Kategorien und klinische Präsentation als Funktion des Alters.....	81
11.20. Zusammenfassung des Manuals zur „Prevention of Disability“ von Handicap International.....	84

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Weltweites Vorkommen von BUD 2014	2
Abbildung 2: Mikroskopische Darstellung von <i>Mycobacterium ulcerans</i> , Färbung nach Ziehl-Neelsen	4
Abbildung 3: Nicht-ulzerative und ulzerative Formen von BUD	5
Abbildung 4: Osteomyelitis bei BUD	6
Abbildung 5: Folgen von BUD	8
Abbildung 6: Komplikationen im Verlauf von BUD	9
Abbildung 7: Behandlungsorte der BUD Patienten	11
Abbildung 8: Karte der Region Maritime in Togo	12
Abbildung 9: Schulung und Aufklärungsveranstaltung der Bevölkerung gegenüber BUD	13
Abbildung 10: Therapieformen für BUD in Togo	16
Abbildung 11: Nachuntersuchung der BUD Patienten in Togo	22
Abbildung 12: Vermessung und Wundversorgung	24
Abbildung 13: Probenentnahme	25
Abbildung 14: Präsentationsformen von BUD Läsionen bei Diagnosestellung	28
Abbildung 15: Region Maritime mit Herkunftsdistrikten der Follow-up Patienten	30
Abbildung 16: Einverständniserklärung der Patienten	61
Abbildung 17: Nachuntersuchungsformular Seiten 1-4	65
Abbildung 18: WHO-Formular: UB 01	66
Abbildung 19: WHO-Formular: UB 02	66
Abbildung 20: WHO-Formular: UB 03	67
Abbildung 21: Patientendaten Formular, Togo	67
Abbildung 22: Labordaten Formular, Togo	68
Abbildung 23: Physiotherapie Dokumentationsbogen „Fiche de Bilan Kine des Patients atteints de l’Ulcere de Buruli“	69
Abbildung 24: Physiotherapie Dokumentationsbogen „Prévention des Incapacités liés à l’UB – formulaire base“	69
Abbildung 25: Bakteriologische Methoden des INH	71
Abbildung 26: Kategorie der Läsion als Funktion des Alters des Follow-up Kollektivs	81
Abbildung 27: Klinische Präsentation als Funktion des Alters des Follow-up Kollektivs	83

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Materialien für die standardisierte Probenabnahme.....	19
Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnehmer	21
Tabelle 3: Größe der BUD Narben.....	33
Tabelle 4: Übersicht über sekundäre Läsionen und Differentialdiagnosen	33
Tabelle 5: Diagnostische Proben sekundärer Läsionen.....	34
Tabelle 6: Signifikante Risikofaktoren für das Auftreten von Bewegungsdefiziten	36
Tabelle 7: Material für die Mikroskopie	57
Tabelle 8: Material für die Trockenreagenz-PCR.....	57
Tabelle 9: Material für die Argarose-Gelelektrophorese	58
Tabelle 10: Material für die Bakteriologie.....	70
Tabelle 11.: Vollständige Daten der Studienpopulation	77
Tabelle 12: Sämtliche erhobene Parameter.....	80

1. Einleitung

1.1. Definition und Überblick

Die Buruli Ulkus Erkrankung (engl.: Buruli Ulcer Disease; BUD) ist eine durch das *Mycobacterium ulcerans* verursachte Infektionskrankheit der Haut und des subkutanen Fettgewebes [1-3]. Sie gehört zu den vernachlässigten tropischen Erkrankungen (engl.: Neglected Tropical Diseases; NTDs) und ist nach Tuberkulose und Lepra die dritthäufigste mykobakterielle Infektion des Menschen [4-8]. Seit den 1980er Jahren entwickelte sich BUD sukzessive zu einem folgeschweren Public Health Problem in weltweit mehr als 30 Staaten, zumeist mit Fokus in Westafrika, aber auch in Südamerika, Asien und Australien [2, 6, 9, 10]. BUD führt meist zu schmerzlosen, chronischen und nekrotisierenden Infektionen der Haut, Weichteile und Knochen, bis hin zu Osteomyelitiden [1-3, 6, 9, 10]. Aufgrund der Folgen von BUD wie z.B. Vernarbungen, Bildung von Kontrakturen oder Destruktion der Knochen, kommt es bei durchschnittlich 25% der BUD Patienten zu permanenten Bewegungsdefiziten und damit einhergehend zu sozialer Stigmatisierung sowie wirtschaftlichen Einbußen [2,6, 11-13].

1.2. Historischer Hintergrund

Die ersten Berichte über großflächige Hautulzerationen, die mit BUD in Verbindung gebracht werden können, wurden im Jahr 1897 durch den britischen Mediziner Sir Albert Cook während seines Aufenthaltes in Uganda geschrieben [2, 14]. Im Jahr 1948 veröffentlichten MacCallum und Kollegen sechs Fallstudien ulzerativer Hautinfektionen bei Landarbeitern aus Bairnsdale, Australien. MacCallum gelang es zudem als Erstem, den Erreger von BUD, das säurefeste Stäbchen *Mycobacterium ulcerans*, aus einer Biopsie zu kultivieren und zu beschreiben. Daher wird BUD, bis zum heutigen Tag in Australien hauptsächlich als „Bairnsdale Ulcer“ bezeichnet [2, 15-17]. Der Name Buruli Ulkus geht aus Beschreibungen mehrerer Fälle in den 1960er Jahren aus Uganda, im damaligen Buruli County, in der Nähe des Kyoga Sees hervor [18, 19]. In den kommenden Jahren wurde ein vermehrtes Aufkommen von BUD in Uganda, Gabun, Nigeria, Kamerun und Ghana beobachtet [14]. Die Prävalenz von BUD stieg jedoch massiv in den 1980er Jahren, vor allem in westafrikanischen Staaten, an [14]. Dies führte im Februar 1998 zu der Gründung der globalen Buruli Ulkus Initiative (engl.: Global Buruli Ulcer Initiative; GBUI) durch die Weltgesundheitsorganisation (engl.: World Health Organisation; WHO), welche vermehrt Aufmerksamkeit auf diese NTD lenkte. Wenige Monate später wurde die „Yamoussoukro Declaration“ verabschiedet [20-22]. Diese wird als Grundlage zur Erzielung von Fortschritten in den Bereichen der Sensibilisierung, Behandlung und Forschung von BUD betrachtet [14, 23]. Im Mai 2004 beschloss die „World Health Assembly“ eine weitere Resolution mit der Intention, nationale Kontrollprogramme zu etablieren, die BUD Forschung zu fördern und um Entwicklungen in der

Prävention, Diagnostik und Therapie von BUD voranzutreiben [14, 20, 24]. Diese Vorhaben wurden durch das „Programm Review Meeting“ in Cotonou, Benin und die Verabschiedung der „Cotonou Declaration on Buruli Ulcer“ im März 2009 bekräftigt und seither durch jährliche Meetings der GBUI ergänzt [5, 20, 25].

1.3. Epidemiologie

Derzeit zählt BUD in 33 subtropischen und tropischen Ländern zu den endemischen Erkrankungen (siehe Abb.: 1) [2, 4, 6, 8]. Aus dem südlichen Benin und der Elfenbeinküste wurden bisweilen Nachweisraten von bis zu 21,5/100.000 Einwohner jährlich berichtet, womit BUD in diesen Gebieten zu der häufigsten bzw. zweithäufigsten mykobakteriellen Infektionskrankheit avancierte [3, 9, 25, 26]. Weltweit werden jährlich zwischen 5000 und 6000 neue BUD Fälle verzeichnet, wobei im Jahr 2014 diese Daten lediglich aus 12 der 33 endemischen Staaten stammten [2]. Somit stellt die insuffiziente Berichterstattung vieler Länder weiterhin eine erhebliche Herausforderung für die korrekte Darstellung der Epidemiologie von BUD dar [2, 8, 14]. Selbst die bekannten Zahlen sind häufig auf klinischen Angaben beruhende Schätzungen, die somit weder die tatsächliche Prävalenz, noch die präzise Inzidenz von BUD widerspiegeln [27,28].

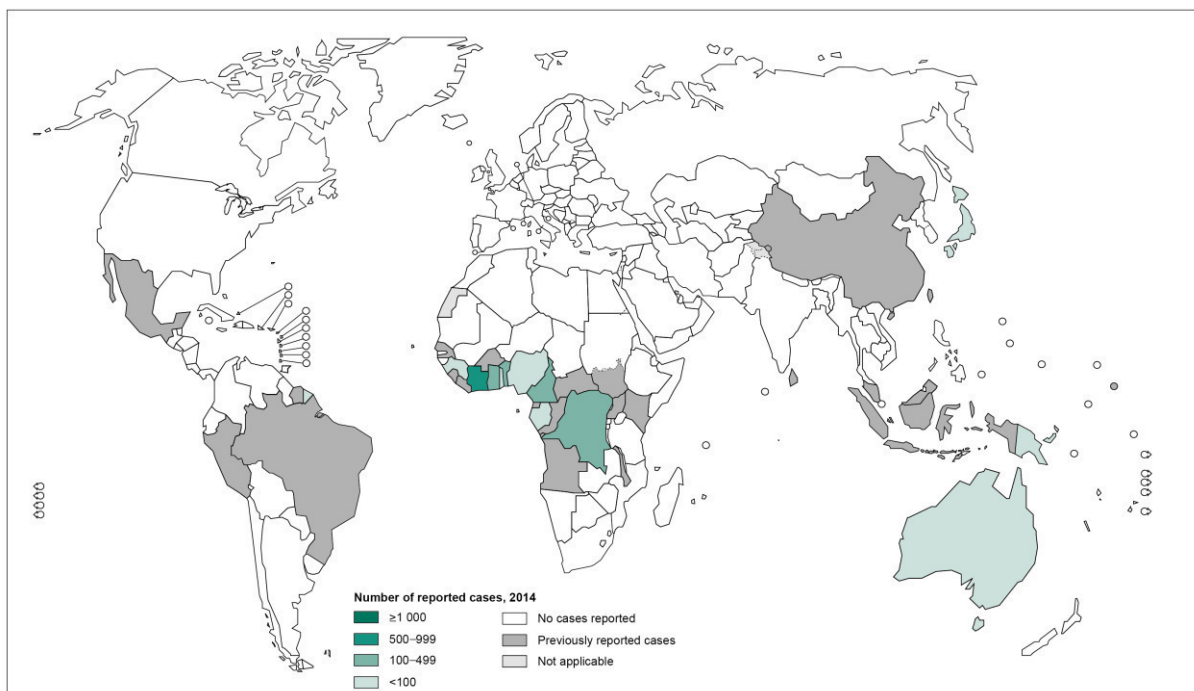


Abbildung 1: Weltweites Vorkommen von BUD 2014

Quelle Abb. 1: World Health Organization: Distribution of Buruli ulcer, worldwide, 2014. WHO, Geneva, Switzerland. http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Buruli_2014.png (abgerufen am 02.02.2016)

BUD betrifft in Westafrika hauptsächlich die Einwohner ärmerer und entlegener Gebiete mit einer limitierten medizinischen Versorgung [2, 8, 14]. Weiterhin konzentrieren sich Erkrankungsfälle in der Umgebung von langsam fließenden Gewässern oder Sümpfen [2, 6, 9, 14, 29]. In Afrika sind ca. 48%

der Betroffenen Kinder unter 15 Jahren, zusätzlich ist BUD über sämtliche Altersgruppen hinweg prävalent und zeigt nur einen geringen Unterschied in der Verteilung der Geschlechter (52% Männer und 48% Frauen) [2, 14, 30]. Im Vergleich zu Australien oder Japan (>90% der Diagnosestellung erfolgen in Kategorie I) werden in Afrika die meisten Fälle erst in fortgeschrittenen Stadien und zu 70% mit bereits vorliegenden Ulzerationen diagnostiziert [2].

1.4. Transmission

Bis zum heutigen Tag sind die genauen Übertragungsmechanismen von *M. ulcerans* nicht hinreichend geklärt, jedoch existieren diesbezüglich verschiedene Hypothesen [2, 30-32]. Erhöhte Erkrankungsraten an BUD werden mit langsam fließenden Gewässern, Nebenarmen von Flüssen, Seen, Sümpfen, Feuchtwiesen, Speicherwasser und Pfützen in Verbindung gebracht [2, 19, 30, 33-39]. Nach Überschwemmungen (zeitlich abhängig von Trocken- oder Regenzeit) und Eingriffen in die Umwelt wie Abholzung, Errichtung von Staudämmen, Bergbau, sowie landwirtschaftlichen Vorgängen (inklusive Eutrophierung und Bewässerung) wurde von vermehrten BUD Erkrankungsfällen berichtet [6, 30, 34-37, 39]. Während bei Tuberkulose und Lepra die Übertragung von Mensch zu Mensch charakteristisch ist, ist diese Übertragungsform bei BUD nicht relevant [7, 30, 37, 40-42]. Mittels PCR-Diagnostik (engl.: Polymerase chain reaction; PCR) konnte in Afrika aus Wasser, Erdboden, Detritus, Biofilmen, Fischen, Fröschen, Wasserschnecken, Wasserinsekten und weiteren Invertebraten die DNA (engl.: Deoxyribonucleic acid; DNA) von *M. ulcerans* nachgewiesen werden [30, 39, 43-46]. In Victoria, Australien, wurden *M. ulcerans*-Infektionen auch bei in der Wildnis lebenden sowie domestizierten Tieren (Possums, Koalas, Potaroos, Pferden, Hunden, Alpakas, einer Katze und Moskitos) mittels PCR bestätigt [30, 31, 47].

Einige Studien erklären eine mangelhafte Wundversorgung, das Fehlen schützender Kleidung und die Lebens- und Arbeitsbedingungen in der Nähe von Gewässern als Risikofaktoren für Infektionen mit *M. ulcerans* [30, 48]. Diese potenziellen Risikofaktoren lassen eine Übertragung via direkter Inokulation der Bakterien in die Haut durch kleine, häufig nicht bemerkte Traumata vermuten [6, 30]. Wasserinsekten (Belastomatidae, Naucoridae und Hydrophilidae), Schnecken (*Bulinus* sp. und *Tilapia* sp.), adulte Moskitos (*Aedes* sp., *Coquillettidia* sp. und *Culex* sp.), oder auch beißende Arthropoden könnten somit eine Rolle als Reservoir und Vektor von *M. ulcerans* spielen [3, 6, 9, 30, 40, 46]. Der genaue Übertragungsmechanismus bleibt jedoch bis heute ungeklärt und ist weiterhin Gegenstand von Forschung und Diskussion [2, 30-32].

1.5. Erreger

Das *Mycobacterium ulcerans* ist ein grampositives, langsam wachsendes, säurefestes Stäbchen, welches zur Familie der Mycobacteriaceae, Gattung *Mycobacterium* gehört (Abb.: 2).

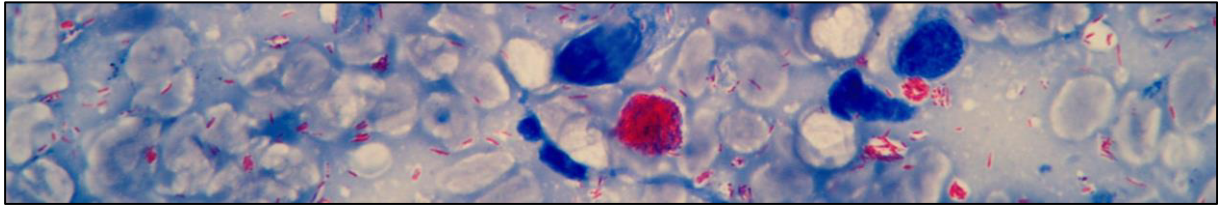


Abbildung 2: Mikroskopische Darstellung von *Mycobacterium ulcerans*, Färbung nach Ziehl-Neelsen

Quelle Abb. 2: AITM

Im Gegensatz zu *Mycobacterium tuberculosis* oder *Mycobacterium leprae* gehört das *M. ulcerans* zu den atypischen Mykobakterien (engl.: mycobacteria other than tuberculosis; MOTT) [42]. Genomische Sequenzanalysen weisen mit über 98% eine Homologie zu der DNA des *Mycobacterium marinum* auf, welches ebenfalls zu den MOTT zählt und wasserassoziiert granulomatöse Hautläsionen bei Menschen verursachen kann [6, 30, 31, 49, 50]. Die charakteristischste Eigenschaft von *M. ulcerans* ist die Produktion eines plasmidkodierten, zytotoxischen, proapoptotischen und immunsuppressiven Exotoxins namens „Mykolakton“ [51, 52]. Mykolakton spielt bei der Pathogenität von *M. ulcerans* eine bedeutende Rolle, da es neben Gewebse Nekrosen auch zu einer Suppression der angeborenen, als auch der erworbenen Immunität führt [6, 51-54]. Durch die Inhibition der Produktion von Interleukinen (IL-4, IL-17, IL-10, TNF, IL-8 und MIP-1b), TNF- α und IFN- γ werden sowohl Makrophagen, Monozyten, B- und T-Zellen in ihrer Funktion gehemmt und infolgedessen die Entzündungsreaktion und damit auch das Schmerzempfinden gedrosselt [53-55].

Verschiedene Gensequenzen des 3'-Endes der 16S-rRNA (ribosomale Ribonukleinsäure, rRNA) machen eine Differenzierung von *M. ulcerans* in verschiedene Stämme möglich. Es zeigen sich Unterschiede zwischen den afrikanischen, südamerikanischen, asiatischen und australischen Stämmen, welche auch Auswirkungen auf die klinische Präsentation, Virulenz und den Typus des Mykolaktons haben [6, 52, 56, 57].

Ein weiteres charakteristisches Merkmal von *M. ulcerans* ist die eng begrenzte Wachstumstemperatur von 30-33°C, sowie eine Präferenz für niedrige Sauerstoffkonzentrationen (2.5%) der Umgebung [2, 6, 30, 58].

1.6. Klinische Präsentation

BUD betrifft die Haut und das subkutane Fettgewebe, seltener Knochen in Form von Osteomyelitiden [1-3, 59, 60]. Klinisch ist BUD in zwei Hauptgruppen unterteilbar, die nicht-ulzerativen und die ulzerativen Läsionen. In Afrika werden zu 26% nicht-ulzerative und zu 74 % ulzerative Läsionen diagnostiziert [2, 4, 61, 62]. Die häufigste Lokalisation von BUD befindet sich an den Extremitäten (35% an der oberen und 55% an der unteren Extremität), wobei auch durchaus weitere Lokalisationen wie Kopf, Hals und Genital betroffen sein können [2, 4, 63-66].

Die nicht-ulzerativen Formen von BUD beginnen meist als schmerzloses Ödem (Abb.: 3.1), papuläre oder noduläre Schwellung (Abb.: 3.2), oder Plaque (Abb.: 3.3) der Haut [4, 9, 14, 42, 67]. Die primär nicht-ulzerativen Formen können sich nach kurzer Zeit (Tagen bis Wochen) in typische Ulzerationen (Abb.: 3.4) mit unterminierten Rändern entwickeln (Abb.: 3.5) [42, 50, 58, 68].



Abb. 3.1: Ödem



Abb. 3.2: Nodulus



Abb. 3.3: Plaque



Abb. 3.4: Ulkus Kategorie II



Abb. 3.5: Ulkus mit unterminierten Rändern

Abbildung 3: Nicht-ulzerative und ulzerative Formen von BUD

Quelle Abb. 3.1 -3.2, 3.5: E. Piten, Abb. 3.3-3.4: J. Nitschke

Durch die lokal immunsuppressiven Eigenschaften des Mykolaktins wird eine weitere Progression des Ulkus ohne Schmerzen, Fieber oder systemische Reaktionen ermöglicht, solange keine sekundären bakteriellen Infektionen oder paradoxe Reaktionen auftreten [6, 50]. Die superfiziell, oberhalb der Faszie lokalisierten Infektionen mit *M. ulcerans* dehnen sich progredient bis in tiefere Gewebsschichten, wie das subkutane Fettgewebe, Sehnen, Gelenke, Periost und Knochen, aus [6, 50, 58]. Osteomyelitiden (Abb.: 4) werden in bis zu 15% der Fälle berichtet [4, 40, 50].



Abbildung 4: Osteomyelitis bei BUD

Quelle Abb. 4: J. Nitschke

Basierend auf der Größe der Läsion führte die WHO eine Klassifikation ein, welche eine Standardisierung der Fälle, zur Datenerhebung, Auswahl des medikamentösen Therapieschemas, Monitoring und Evaluation der Effektivität der Therapie und der BUD Programme auch über Landesgrenzen hinaus ermöglichte [4, 14, 63, 64]:

Kategorie I: einfache Läsion < 5cm Durchmesser

Kategorie II: einfache Läsion 5-15cm Durchmesser

Kategorie III: einfache Läsion > 15cm Durchmesser, multiple Läsionen, Läsionen an kritischen Lokalisationen (Auge, Brust, Genitale) und/oder Osteomyelitis

Auf dem afrikanischen Kontinent werden die meisten Fälle bereits in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert: Kategorie I (32%), Kategorie II (35%) und Kategorie III (33%) [2].

Die Mortalität von BUD ist vergleichsweise gering, jedoch wurden in Studien permanente Bewegungsdefizite bis hin zu Amputationen bei durchschnittlich 25% der Patienten berichtet, welche durch extensive Vernarbungen, Muskelatrophien und Kontrakturen verursacht werden [2, 19, 50, 69].

1.7. Differentialdiagnosen

Je nach Stadium von BUD und Herkunft des Patienten müssen verschiedene Differentialdiagnosen (DD) in Betracht gezogen werden. In Westafrika gelten Onchozerkose, Zysten, Lipome, Lymphangitiden und Lymphangiome als mögliche DD [50]. Plaques oder Ödeme können klinisch auch einer Zellulitis oder schweren Pilzinfektionen ähneln [6]. Das ulzerative Stadium kann mit einem tropischen Ulkus, einer superinfizierten Verbrennung oder einer nekrotisierenden Faszitis verwechselt werden [6, 50, 70]. Des Weiteren gelten auch allergische Hautreaktionen, diabetische oder variköse Ulzera, Hautwunden, Autoimmunerkrankungen, Filariosen, Leishmaniosen sowie Infektionen mit typischen Mykobakterien (*M. tuberculosis* und *M. lepra*) als mögliche DD [6, 50, 70]. Diese Vielzahl an DD belegt die Notwendigkeit eines validen Labornachweises von *M. ulcerans* [6].

1.8. Diagnostik

Die Diagnose von BUD basiert häufig allein auf der klinischen Präsentation, da der Zugang zu adäquat ausgestatteten Laboren im ländlichen Afrika limitiert ist [60]. Zurzeit stehen vier Labormethoden für den Nachweis von *M. ulcerans* zur Verfügung [1, 2, 6, 9, 59, 71]. Als Probenmaterial können Wundabstriche mittels Wundabstrichtupfer und Gewebeproben mittels Feinnadelaspiration (FNA), durch Stanzbiopsien oder operativ exzidiert, verwendet werden [1, 59, 60, 71, 72]. Je nach Stadium des Krankheitsverlaufs wird das Probenmaterial von unterschiedlichen Lokalisationen entnommen [1, 59, 71]. Bei ulzerativen Läsionen wird das Probenmaterial durch das zirkuläre Umfahren der unterminierten Wundränder im Randbereich von nekrotischem zu makroskopisch gesund erscheinendem Gewebe gewonnen. Bei nicht ulzerativen Läsionen werden Biopsien und FNAs aus der zentralen bzw. erhabenen Stelle der Läsion entnommen [1, 42, 57, 59, 60]. Der diagnostische Nachweis von *M. ulcerans* erfolgt dann durch folgende Methoden:

1. Mikroskopisch wird *M. ulcerans* durch Ziehl-Neelsen, Kinyoun oder Auramin-Rhodamin gefärbte Präparate nachgewiesen. Als Material können Wundabstriche, FNA und/oder Stanzbiopsien verwendet werden. Dieser Nachweis ist in den meisten endemischen Gebieten als vorrangige Diagnostik verfügbar, zeigt jedoch eine geringe Sensitivität (< 60%).
2. Kulturen von *M. ulcerans* können ebenfalls von Wundabstrichen, FNA oder Biopsien angefertigt werden. Sie benötigen für das Wachstum Löwenstein-Jensen-Nährböden (oder Ogawa, BACTEC, MGIT) und eine konstante Temperatur im Bereich zwischen 29° und 33° Celsius. Die Inokulation von *M. ulcerans*-Kulturen ist zwar der einzige Nachweis für viable Bakterien, zeigt allerdings erst nach 6-12 Wochen Resultate. Die Sensitivität reicht hier von 20-60%.
3. Die PCR gilt derzeit als Goldstandard der Detektion von *M. ulcerans*. Die häufigste Zielsequenz für einen Nachweis von BUD mittels PCR ist die Insertionssequenz IS2404 (1274 Basenpaare lang), welche in über 200-facher Kopie im Genom von *M. ulcerans* vorliegt. Dieses Verfahren zeigt eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität (jeweils > 90%), weshalb die WHO eine Nachweisrate mittels PCR in mindestens 70% der klinisch verdächtigen BUD Fälle empfiehlt. Dieses Verfahren ist jedoch kostenintensiv und setzt die Existenz von Laboren mit entsprechenden Qualitätskontrollen voraus.
4. Die Histopathologie ist eine weitere Möglichkeit bei invasiv gewonnenem Probengewebe eine Infektion mit *M. ulcerans* zu diagnostizieren, auch wenn mittels der anderen Methoden kein Nachweis erfolgte. Aufgrund besonderer histopathologischer Merkmale von BUD erlaubt sie selbst noch in Heilungs- oder Spätstadien eine Diagnosesicherung. Zudem können durch die Histopathologie nebst dem Krankheitsverlauf auch Differentialdiagnosen beurteilt werden.

Die Sensitivität (ca. 90%) als auch Spezifität (100%) dieser Methode liegen hierbei hoch, bedürfen allerdings erfahrenen Personals [42].

1.9. Verlauf, Komplikationen und Folgen

Spontane Heilungsverläufe von BUD sind möglich, können jedoch zu schweren Komplikationen wie extensiven Vernarbungen (Abb.: 5.1), Amputationen (Abb.: 5.2, 5.3), permanenter funktioneller und kosmetischer Deformität (Abb.: 5.4, 5.5) bis hin zu Todesfällen durch Sepsis führen [12, 19, 50].



Abb. 5.1: extensive Vernarbung



Abb. 5.2: vor Amputation



Abb. 5.3: nach Amputation



Abb. 5.4: Kontraktur und Deformität



Abb. 5.5: Retraktion des Oberlids

Abbildung 5: Folgen von BUD

Quelle Abb. 5.1: N. Arens, Abb. 5.2-5.5: J. Nitschke

Inzwischen ist in frühen Stadien von BUD bei bis zu 80% der Patienten eine Heilung durch eine antibiotische Therapie möglich [2]. Doch erleiden weiterhin im Durchschnitt 25% der behandelten BUD Patienten Bewegungsdefizite verschiedener Schweregrade [2, 25, 75-77]. Andere Quellen gehen von Bewegungsdefiziten bei bis zu 49% der Patienten aus [74]. Die Bewegungsdefizite werden sowohl als direkte Folge der fortgeschrittenen Stadien von BUD oder auch als Folge der operativen Interventionen bei weit ausgedehnten Stadien gewertet [2, 25]. Jedoch mangelt es im ländlichen Afrika vielen BUD Patienten an der Möglichkeit bereits in einem frühen Stadium von BUD eine medizinische Versorgungseinrichtung aufzusuchen [75]. Weiterhin berichteten bis zu 72% der BUD Patienten, dass sie vor dem Aufsuchen eines Krankenhauses initial Kräuter anwenden oder Rat bei einem traditionellen Heiler suchen würden [40, 42, 78-81]. Da ab dem ulzerativen Stadium von BUD die

Wahrscheinlichkeit schwerwiegender Komplikationen steigt, ist eine frühe Detektion der BUD Fälle und ein frühestmöglicher Therapiebeginn wichtig [42, 58, 75, 77, 79]. Zudem gelten Läsionen, die Gelenke involvieren, Operationen von Nöten machen oder im Verlauf mit Muskelatrophien einhergehen, als besonders gefährdet für das Auftreten von Bewegungsdefiziten [25, 69, 74]. BUD Fälle, die Ödeme, eine Beteiligung der Knochen, Läsionen >15cm, multiple Läsionen und eine Heilungsdauer von >107 Tage aufweisen, wurden von Vincent et al. als schwerwiegende BUD Fälle definiert [76]. Diese korrelierten signifikant mit dem Auftreten von Bewegungsdefiziten [76].

Auch bakterielle Superinfektionen (Abb.: 6.1) können unter anderem durch eine Verlangsamung des Heilungsprozesses eine Rolle bei der Entwicklung von schweren Komplikationen spielen [82, 83]. Bis zu 75% der BUD Patienten zeigen nach Komplettierung der antimykobakteriellen Therapie sekundäre Infektionen mit *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Proteus mirabilis* [83].

Rezidive werden als neu aufgetretene BUD suspekte Läsionen >3 Monate nach Beendigung der antimykobakteriellen Therapie mit dem Nachweis von viablen *M. ulcerans* definiert [84]. Diese waren aufgrund der Verbreitung der antibiotischen Therapie im Verlauf der letzten Jahre rückläufig, bis hin zu Raten von unter 2% [84-88]. Mittels des kombinierten 16S rRNA Reverse Transcriptase/IS2404 Real-Time qPCR Assays können viable *M. ulcerans* nachgewiesen werden [84]. Dies macht eine Differenzierung zwischen echten Rezidiven und weiteren Läsionen möglich [84]. Paradoxe Reaktionen (Abb.: 6.2, 6.3), welche eine Vergrößerung der Läsion unter antibiotischer Therapie sowie das Auftreten von sekundären Läsionen während oder nach der Therapie umfassen, werden zunehmend beschrieben [76, 87, 89-93]. Die Größenzunahme der Läsionen (Abb.: 6.3) von bis zu 80%, treten zum Großteil innerhalb der ersten drei Monate nach Beginn der Therapie auf. Bei bis zu 6% der Patienten kommt es zu neuen Läsionen in einem Zeitrahmen von bis zu 13 Monaten nach Ende der antibiotischen Therapie [89-93].



Abb. 6.1: bakterielle Superinfektion



Abb. 6.2: Ödem



Abb. 6.3: paradoxe Reaktion

Abbildung 6: Komplikationen im Verlauf von BUD

Quelle Abb. 6.1: N. Arens, Abb. 6.2, 6.3: E. Piten

Zusätzlich ist in Westafrika die Angst vor Ansteckung oder der Glaube an eine Verursachung von BUD durch Flüche oder Hexerei häufig der Grund für eine Stigmatisierung der Patienten [80, 94]. Dies führt

zu sozialer Isolation und einer gesellschaftlichen Ächtung der Betroffenen sowie einer damit einhergehenden Verminderung des Selbstwertgefühles [79, 80, 95].

Eine weitere folgeschwere Problematik von BUD stellt bei 88% der Patienten und ihrer Familien die beträchtliche finanzielle Mehrbelastung dar [8, 74]. Aufgrund von BUD müssen Erwachsene häufig ihre bisherige berufliche Tätigkeit aufgeben und leiden später unter erschwerten Bedingungen bei der Suche einer Arbeitsstelle, während Kinder die Schule nicht mehr besuchen können [67, 69, 96].

Die Tragweite von BUD mag somit unterschätzt werden, wenn eine Evaluation allein die Mortalität und Morbidität betrachtet. Es sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass soziale Stigmatisierung, indirekte Kosten (u.a. Erwerbsausfälle) und vor allem die Bewegungsdefizite eine hohe Belastung für die Patienten darstellen [79, 95].

1.10. Therapie und Prävention von Bewegungsdefiziten

Bis zur Einführung der antibiotischen Therapie im Jahr 2004 bestand die Therapie von BUD in der großflächigen chirurgischen Exzision. Sämtliches infizierte Gewebe sowie ein makroskopisch gesunder Sicherheitsabstand wurden entfernt, teilweise unter adjuvanter Antibiotikatherapie und bei Bedarf späterer Deckung mittels Hauttransplantationen [4, 63]. Dieses Procedere war mit einer langen Heilungs- (engl.: time to heal) und Hospitalisierungszeit (im Durchschnitt 3 Monate), multiplen Operationen und einem hohen finanziellen Aufkommen vergesellschaftet. Dieses bedeutete jedoch für die vor Ort existierenden Ressourcen (finanzielle Situation der Patienten, Krankenhausausrüstung, Bettenanzahl, adäquate OP Kapazitäten, etc.) eine Überforderung [97]. Zudem wurden bei rein chirurgisch therapierten BUD Patienten Rezidivraten bis zu 30%, in einigen Fällen bis zu 47% berichtet [19, 73, 95, 98-100]. Neben der Belastung der Patienten verursachten die Rezidive ein weiteres Ansteigen der Therapiekosten und schmälerten das Vertrauen in eine konventionelle Therapie [4, 95]. Seit 2004 empfiehlt die WHO eine standardisierte antimykobakterielle Kombinationstherapie mit Rifampicin (RMP) 10mg/kg Körpergewicht per os und Streptomycin (SM) 15mg/kg Körpergewicht intramuskulär täglich über einen Zeitraum von 8 Wochen [2, 4]. Eine weitere Möglichkeit ist die Kombination von RMP (10mg/kg Körpergewicht einmal täglich) und Clarithromycin (CLA) (7,5mg/kg Körpergewicht zweimal täglich), oder die Kombination RMP (10mg/kg Körpergewicht einmal täglich) und Moxifloxacin (400mg einmal täglich) ebenfalls über 8 Wochen [2, 85-87]. Sämtliche Formen von BUD (nicht-ulzerativ und ulzerativ) zeigen ein gutes Ansprechen auf die antibiotische Therapie [2]. Bei fortgeschrittenen ulzerativen Läsionen können chirurgische Interventionen jedoch weiterhin von Nöten sein. Je nach klinischer Präsentation wird ein Wunddébridement, eine Exzision der Läsion und gegebenenfalls eine anschließende Deckung mittels Hauttransplantation (Mesh-Graft oder Spalthauttransplantat) durchgeführt [3, 4]. Um Bewegungsdefizite zu vermeiden, sollten zusätzlich zu der antibiotischen Therapie auch frühe Basismaßnahmen im Bereich der Wund- und

Narbenversorgung, Schmerztherapie und Physiotherapie vorgenommen werden [73]. Diese Maßnahmen minimieren schwerwiegende Komplikationen und ermöglichen zusätzlich eine raschere Entlassung der Patienten [3, 73, 86, 101]. Bei jeglicher Gelenksbeteiligung oder Einschränkung des Bewegungsausmaßes ist auf eine geeignete Positionierung, Physiotherapie und Narbenversorgung zu achten, da diese für spätere Bewegungsdefizite prädestiniert sind [25]. In den Jahren 2000 bis 2008 konnte die Anzahl der BUD Patienten mit Bewegungsdefiziten und Amputationen durch entsprechende Maßnahmen im Bereich der Prävention von Bewegungsdefiziten (engl.: prevention of disability; POD) halbiert werden [101]. Eine frühzeitige Detektion der BUD Läsionen in nicht-ulzerativen Stadien und eine adäquate Therapie können somit durchaus den Krankheitsverlauf verkürzen, Schmerzen, Traumata, sowie Kosten minimieren und das Risiko von schwerwiegenden Komplikationen senken [60, 79, 81].

1.11. Versorgung von BUD Patienten im togoischen Gesundheitssystem

Das togoische Gesundheitssystem ist pyramidenförmig organisiert und setzt sich aus 3 Ebenen zusammen: Die untere Ebene stellt die gesundheitliche Primärversorgung dar. Dies umfasst die peripheren medizinischen Versorgungseinrichtungen (franz.: Unité de Soins Périphérique; USP) (Abb.: 7.1), in denen eine Basisversorgung vorgenommen werden kann. In Togo gibt es insgesamt 730 USPs. Zur mittleren Ebene, welche für die Sekundärversorgung zuständig ist, zählen Regionalkrankenhäuser (franz.: Centre Hospitalier Régional; CHR) (Abb.: 7.2), sowie die spezialisierten Referenzkrankenhäuser (franz.: Hôpitaux Spécialisés de Référence). Jede der sechs Gesundheitsregionen Togos (franz.: Région Sanitaire) verfügt über den Zugang zu einem CHR. Zudem existieren 35 öffentliche Krankenhäuser (franz.: Hôpitaux de Districts Publics), 9 private Krankenhäuser (franz.: Hôpitaux privés agréés) und 16 Privatkliniken (franz.: Cliniques privés agréés). Die Spitze der Pyramide bilden staatliche Einrichtungen, wie die Universitätskliniken (franz.: Centre Hospitalier Universitaire, CHU), das Gesundheitsministerium (franz.: Ministère de la Santé) und die Generaldirektion der Gesundheit (franz.: Direction Générale de la Santé; DGS) [27, 28, 102, 103].



Abb.7.1: USP Gape-Kpodzi



Abb.7.2: CHR-Tsévié

Abbildung 7: Behandlungsorte der BUD Patienten

Quelle Abb. 7.1: N. Arens, Abb. 7.2: J. Nitschke,

Im Durchschnitt müssen je 0,5 Ärzte und 2,7 Krankenschwestern, inklusive Hebammen die medizinische Versorgung von 10.000 Togoern gewährleisten, während in urbanen Ballungszentren wie Lomé 4,0 Ärzte auf 10.000 Einwohner kommen [104]. Dies zeigt die Unterversorgung vor allem der ländlichen Regionen mit medizinischem Personal.

Seit den 1990er Jahren wurden in Togo Patienten mit klinischem Verdacht auf BUD in diversen Krankenhäusern (Hôpital St. Jean de Dieu, Afagnan, CHR-Tsévié und dem CHU Tokoin, Lomé) behandelt [60, 105-107]. Die ersten laborbestätigten und gut dokumentierten Fälle wurden von Meyers im Jahr 1996 publiziert [105, 108]. In den darauffolgenden Jahren wurden in mehreren Studien von BUD Fällen aus Togo berichtet [5, 60, 68, 103, 105, 106]. Im Jahr 1999 wurde daher das togoische Nationalprogramm zur Bekämpfung des Buruli Ulkus (franz.: Programme National de Lutte Contre l'Ulcère de Buruli; PNLUB) gegründet [60]. In den folgenden Jahren stiegen die Fallzahlen von klinischen BUD Verdachtsfällen stetig an (2055 Fälle von 2002 bis 2006) [16, 17, 61]. Diese konzentrierten sich vor allem auf die Region Maritime und deren Distrikte Zio, Yoto und Vo (Abb.: 8) [28, 60, 109]. Eine Übersichtskarte von Togo befindet sich im Anhang auf Seite 56.

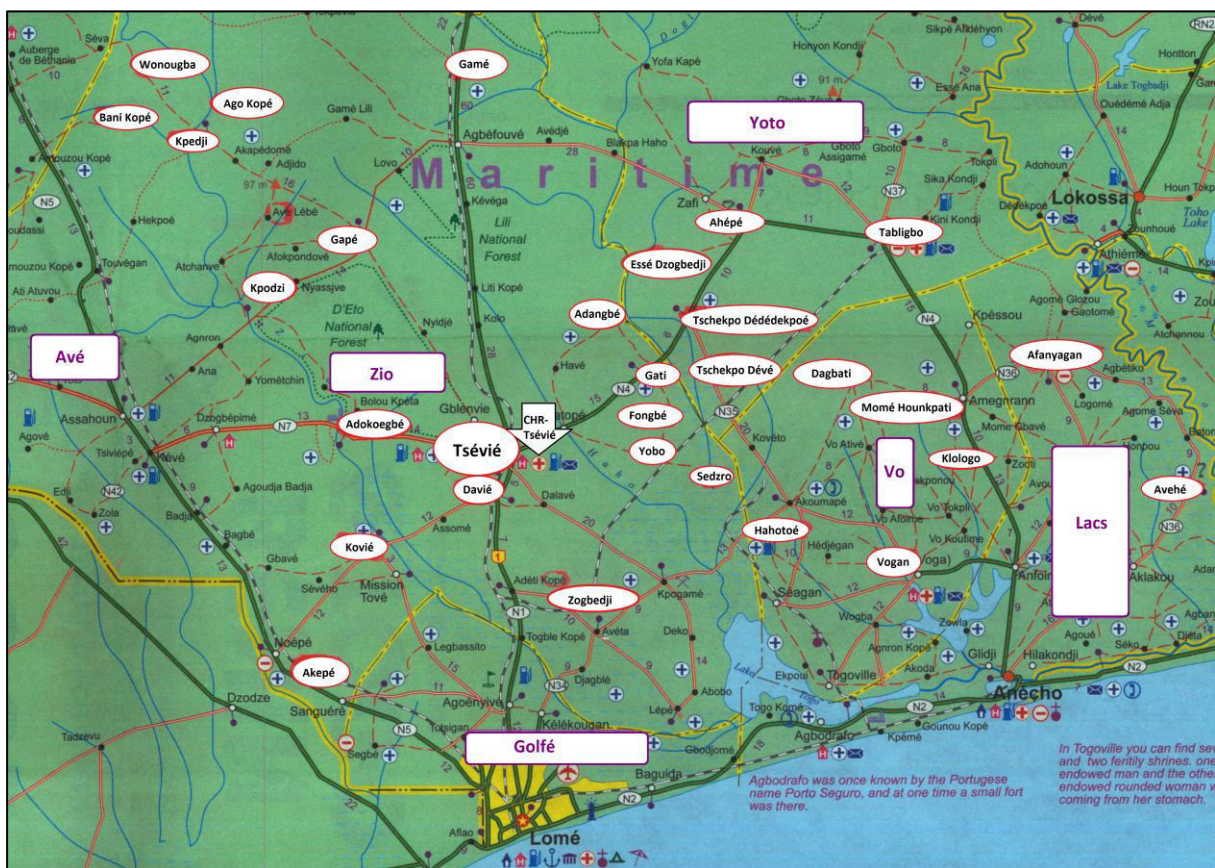


Abbildung 8: Karte der Region Maritime in Togo

Quelle: International Travel Maps, Togo & Benin, modifiziert N. Arens

Im Vergleich zu den Nachbarländern Ghana und Benin, die mit internationalen Partnern effektive Kontrollprogramme etabliert hatten, war man bei der Behandlung der togoischen BUD Patienten jedoch zu diesem Zeitpunkt mit zahlreichen Problematiken konfrontiert, wie z.B. dem Mangel an

finanziellen und personellen Ressourcen, welche eine adäquate Diagnostik und Therapie nicht gewährleisten konnten [5, 60, 68]. Additiv gab es kaum Daten zur Epidemiologie von BUD in Togo und die Versorgung und Therapie erreichte die Patienten nur mit Verzögerung, da weder eine aktive Suche nach Krankheitsfällen, noch eine zuverlässige Labordiagnostik etabliert waren [60]. Zudem vermochte die verfügbare Therapie nicht, die Anzahl der Behinderungen zu reduzieren und die Kosten der Behandlung überstiegen die gemittelten jährlichen Gesundheitsausgaben (franz.: loin les dépenses de santé par habitant) um ein Vielfaches (Therapie von BUD gemittelt 780 \$ vs. 45 \$) [104]. Im Jahr 2007 wurde aus diesen Gründen durch die Zusammenarbeit des PNLUB und mehrerer nichtstaatlicher Organisationen (engl.: Non Governmental Organization; NGO) wie der „Deutschen Lepra und Tuberkulose Hilfe e.V.“ (DAHW) und „Handicap International“ (HI) aus Frankreich ein Plan zur Bekämpfung und Kontrolle von BUD entworfen. Dieser „Plan Stratégique de Lutte contre l’Ulcère de Buruli, 2008–2012“ bildete für die nächsten fünf Jahre die Grundlage für ein intensiviertes Vorgehen gegen BUD mit dem Ziel, die laborbestätigte Diagnosestellung, epidemiologische Datenerhebung, sekundäre Prävention und die Qualität der Therapie in Togo zu verbessern. Zudem ermöglichte dies seit dem Jahr 2010 eine kostenlose Therapie der BUD Patienten [28]. Das Regionalbüro der DAHW in Togo (DAHW-T) unterstützte das PNLUB durch die Bereitstellung logistischer Strukturen, Medikamenten, medizinischer Verbrauchs- und Labormaterialien, sowie durch Durchführung von Schulungen im Gesundheitssektor. Seit November 2007 wurden 152 Teilnehmer des medizinischen Personals der Regionalkrankenhäuser und USPs, sowie Lepra-Tuberkulose-Buruli Kontrolleure (franz.: Contrôleurs Lépre-TB-Buruli; CLT) in den Regionen Maritime und Central in Bezug auf Diagnostik und Therapie von BUD ausgebildet (Abb.: 9.1). Diese Schulungen wurden zweimalig im Monat an verschiedenen Standorten durchgeführt und in den darauffolgenden Jahren wiederholt, um eine nachhaltige Wissensvermittlung und hohe Qualitätsstandards zu gewährleisten. HI engagierte sich vor allem im Bereich der POD und Physiotherapie. In Zusammenarbeit mit verschiedenen Akteuren, wie DAHW-T, HI und weiteren NGOs, führte ein Netzwerk an der für die Distrikte verantwortlichen CLTs mit den Gemeinde-Gesundheitsarbeitern (franz.: Agent Santé Communautaire, ASC) Aufklärungsveranstaltungen der Bevölkerung durch (Abb.: 9.2) [106].



Abb. 9.1: Schulung der CLTs



Abb. 9.2: Aufklärungsveranstaltung im Dorf

Abbildung 9: Schulung und Aufklärungsveranstaltung der Bevölkerung gegenüber BUD

Quelle: 9: E. Piten

Seit 2007 fanden ca. 120 Aufklärungsveranstaltungen in Dörfern, Schulen, Krankenhäusern und Krankenstationen statt und durch weitere Projekte, wie der Zusammenarbeit mit dem Grundschulministerium, konnten auch Lehrer in der Erkennung von BUD suspekten Läsionen geschult werden. Durch diese vielfältigen Aktionen konnten schätzungsweise 150-200.000 Personen direkt sensibilisiert werden, wobei durch Medien wie Radio von indirekt weitaus höheren Zahlen auszugehen ist. Während der Aufklärungsaktionen suchten die CLTs, unterstützt durch die ASCs, auch aktiv nach BUD suspekten Fällen und überwiesen diese an das CHR-Tsévié. Das CHR-Tsévié wurde 2008 zum nationalen Referenzkrankenhaus für BUD erklärt und seit dem Jahr 2009 ermöglichte eine, durch die DAHW-T finanzierte und durch HI mitbetreute, an das CHR-Tsévié angeschlossene Einrichtung die Durchführung von Physiotherapie. Das Bezirkskrankenhaus Sotouboua (franz.: Centre Hospitalier Préfectoral; CHP) der Region Centrale folgte im Jahr 2010 als Außenstelle des nationalen Referenzzentrums [27, 28] und im gleichen Jahr wurde das PNLUB zum Nationalprogramm zur Bekämpfung des Buruli Ulkus, der Lepra und Frambösie (franz.: Programme National de Lutte Contre l'Ulcère de Buruli – Lépre et Pian; PNLUB-LP) erweitert [60, 102]. Um eine Diagnostik nach WHO Leitlinien mittels PCR zu ermöglichen, wurde ebenfalls 2007 eine Kollaboration zwischen der DAHW, der DAHW-T und der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der medizinischen Klinik und Poliklinik IV (AITM) des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität, München gegründet. Die Zielsetzung war in den Jahren 2007 bis 2010, die klinischen Verdachtsfälle aus Togo in der AITM per PCR zu bestätigen [28, 60]. Hierfür wurden standardisierte Probenabnahmesets und projektspezifische Formulare zur Dokumentation der Patientendaten eingeführt. So konnten in diesem Zeitraum 218 BUD Verdachtsfälle ermittelt und 61% (n=133) der Verdachtsfälle mittels IS2404 PCR bestätigt werden [60]. Durch die Zusammenarbeit mit verschiedenen Partnern und im Rahmen des durch die Europäische Union geförderten Projektes „Identification and development of vaccine candidates for Buruli Ulcer Disease (BuruliVac)“ konnten kontinuierlich die diagnostischen Kapazitäten des nationalen Hygieneinstituts (franz.: Institut National d'Hygiène; INH) ausgebaut und verbessert werden. Dies ermöglichte eine vor Ort durchführbare BU Diagnostik mittels Mikroskopie und PCR und führte im Jahr 2011 zur Ernennung und Etablierung des INH als nationales Referenzlabor für BUD Diagnostik in Togo [89, 106].

1.12. Ablauf der Therapie von BUD Patienten in Togo

In Togo besuchten nach Angaben der CLTs etwa 65% aller BUD Patienten vor endgültiger medikamentöser Therapie einen traditionellen Heiler oder ließen sich von einem Familienmitglied mit lokalen Heilmitteln behandeln (Abb.: 10.1), andere Quellen gingen von bis Raten bis zu 85% aus [28]. Während der Sensibilisierungsaktionen, wurde aktiv nach BUD suspekten Fällen in den Dörfern gesucht und im Laufe der Jahre stellten sich die Patienten sukzessive auch auf Eigeninitiative in den

USPs vor. Die USPs werden durch eine Gesundheitspflegekraft (franz.: Infirmier Chef de Poste; ICP) in Zusammenarbeit mit dem ASCs geleitet. Bei einem klinischen Verdacht auf BUD wurde von den ICPs und CLTs der Patient an das lokale BUD Zentrum, wie das CHR-Tsévié überwiesen. Dort war ein speziell ausgebildeter medizinischer Assistent (franz.: Point Focal, PF) für das weitere Procedere zuständig. Dieses umfasste die ausführliche klinische Untersuchung, Dokumentation mittels WHO BUD Formularen, Probenabnahmen für die Labordiagnostik und Einleitung sowie Kontrolle der Therapie. Ausgedehnte Befunde, insbesondere der Kategorie III, sowie Kinder unter 15 Jahren wurden zunächst stationär behandelt, da bei diesen Fällen häufig chirurgische Interventionen und anschließende stationäre Wundversorgung nötig waren. Eine standardisierte antimykobakterielle Therapie, wie von der WHO empfohlen, wurde durch den PF initiiert und eine Wundversorgung nach der Anleitung des PF durch das Pflegepersonal durchgeführt. Alle zwei Wochen wurden gemeinsame Visiten der BUD Patienten durch den PF und den Chirurgen des CHR-Tsévié abgehalten, um Heilungsverzögerungen zu erkennen und gegebenenfalls eine chirurgische Therapie zu diskutieren und zu initiieren. Bei einer indizierten Operation eines BUD Patienten konnte es jedoch vorkommen, dass diese wiederholt verschoben werden musste. Als Erklärung galten andere Operationen, die meist Dringlichkeitsfälle waren und daher gegenüber BUD vorgezogen werden mussten. Bei unkomplizierten BUD Befunden versuchte man, die Patienten schnellstmöglich in ihre USP zu entlassen. Um den Patienten in den Heimatdörfern eine angemessene antimikrobielle Therapie zukommen zu lassen und eine Dokumentation zu gewährleisten, wurden den Patienten die Medikamente für acht Wochen, reichlich Verbandsmaterialien und entsprechende Dokumentationsbögen mitgegeben.

In den USP erfolgte die Behandlungen der BUD Patienten ebenfalls nach WHO Richtlinien. Das Behandlungsende war mit der Beendigung der medikamentösen Therapie nach Ablauf von 8 Wochen offiziell festgelegt, jedoch wurde bei Bedarf eine weitere Wundversorgung durchgeführt oder bei auftretenden Komplikationen der Patient an den PF des CHR-Tsévié überwiesen. Dieser machte zusammen mit den regionalen Lepra-Tuberkulose-Buruli Kontrolleuren (franz.: Contrôleurs Lépre-TB-Buruli regional; CLT-R) gelegentlich Kontrollen in den USPs, um sich vor Ort von den Fortschritten der Behandlung zu überzeugen. Nach Behandlungsende wurden die komplettierten Behandlungsdokumente an das CHR-Tsévié übergeben und dort archiviert. Patienten mit großflächigen Ulzera, insbesondere mit Lokalisation im Gelenkbereich, die ein besonderes Risiko für funktionelle Bewegungsdefizite zeigten, wurden frühzeitig durch den PF zur Physiotherapie gemeldet. Die Physiotherapie (Abb.: 10.2) wurde von HI mitbetreut und folgte standardisierten Guidelines mit der Zielsetzung, Schmerzen, Ödeme, Vernarbungen, Fibrosierungen und Kontrakturen zu reduzieren [107]. Ein weiterer Teil der Physiotherapie bestand in der Erhaltung oder Vergrößerung der Bewegungsausmaße, sowie eine Reintegration in alltägliche Aktivitäten [107]. Die Durchführung der Physiotherapie verlief unabhängig von dem PF des CHR-Tsévié oder CLT-R entweder in eigens dafür

vorgesehenen und ausgestatteten Räumen des CHRs, oder ambulant (ca. 10x/Monat) in den Heimatdörfern der Patienten.



Abb. 10.1: traditionelle Kräuteranwendung



Abb. 10.2: Physiotherapie im CHR-Tsévié

Abbildung 10: Therapieformen für BUD in Togo

Quelle Abb. 10.1: N. Arens, Abb. 10.2: E. Piten

2. Problemstellung und Zielsetzung

2.1. Problemstellung

Bisher steht keine Methode zur Primärprävention von BUD zur Verfügung und der exakte Übertragungsweg ist weiterhin Gegenstand der aktuellen Forschung. Daher ist vor allem die Gesundheitsaufklärung und -sensibilisierung, die frühe Detektion und adäquate Therapie inklusive einer Prävention von Behinderungen bei Patienten mit BUD notwendig, um die bereits erläuterten schwerwiegenden Folgen zu verhindern [8, 19, 24, 75, 110]. Daten zu den langfristigen Therapieergebnissen sind hierbei essentiell, um die implementierten Behandlungsstrategien zu bewerten. Während in westafrikanischen Ländern wie Ghana und Benin bereits verschiedene Studien zu den Therapieergebnissen von BUD durchgeführt wurden, lagen bis zu Beginn dieser Studie keinerlei Daten aus Togo vor [25, 75-77, 111]. So waren keine exakten Zahlen zu den Komplikationen und Folgen von BUD bekannt. Es fehlten zum Beispiel Daten zu Häufigkeit und Schwere des Auftretens von Bewegungsdefiziten, zu sekundären Läsionen, bakteriellen Superinfektionen, Rezidiven und paradoxen Reaktionen. In den letzten Jahren wurde die Behandlung von BUD Patienten in Togo stark vorangetrieben. Um die Effektivität der etablierten Programme zu bewerten und Möglichkeiten der Optimierungen aufzuzeigen, war zwingend eine Analyse der epidemiologischen, klinischen und therapeutischen Daten zusammen mit den Therapieergebnissen der BUD Patienten in Togo notwendig.

2.2. Zielsetzung

Ziel war es im Rahmen dieser Studie sämtliche epidemiologischen, klinischen und therapeutischen Daten der PCR-positiven BUD Patienten in Togo von September 2007 bis November 2013 zu erheben und zu analysieren. Zudem sollten diese Patienten für eine Nachuntersuchung (engl.: Follow-up) aufgesucht werden, um die Resultate der Therapie, inklusive der chirurgischen Maßnahmen und der Physiotherapie, wie die BUD assoziierten Komplikationen, zu erheben und zu evaluieren. Anhand eines Fragebogens sollte das Auftreten von sekundären Infektionen, Rezidiven, paradoxen Reaktionen und Bewegungsdefiziten abgefragt werden. Das Follow-up sollte durch eine körperliche Untersuchung, die Messung der Gelenkbeweglichkeit, wenn nötig einer Probenabnahme und weiterer Diagnostik komplettiert werden.

Basierend auf den erhobenen Daten sollte eine Überprüfung der bisherigen Behandlungsschemata durchgeführt werden, um langfristig dem togoischen Nationalprogramm (PNLUB), sowie den in der Behandlung von BUD Patienten involvierten NGOs die Möglichkeit zu geben, ihre Strategien in der BUD Bekämpfung inklusive der Therapie der togoischen Patienten zu optimieren.

Die einzelnen Ziele dieser Arbeit waren:

1. Erhebung epidemiologischer und klinischer Daten der PCR-positiven BUD Patienten in Togo im Zeitraum 2007-2013
2. Erhebung der Daten zum detaillierten Therapieablauf der PCR-positiven BUD Patienten in Togo im Zeitraum 2007-2013
3. Systematische Nachuntersuchung der PCR-positiven BUD Patienten in Togo im Zeitraum 2007-2013
4. Erhebung der Daten zu sekundären Infektionen, gegebenenfalls Probenabnahme für weiterführende Diagnostik, sowie Aussprache von Therapieempfehlungen
5. Erhebung der Daten zu Bewegungsdefiziten mittels goniometrischer Vermessung und subjektiver Einschätzung mittels eines Fragebogens, sowie gegebenenfalls Aussprache weiterer Therapieempfehlungen
6. Analyse der erhobenen Daten hinsichtlich bestehender Assoziationen mit der Entwicklung von Bewegungsdefiziten
7. Aussprache von Empfehlungen für die zukünftige Versorgung von BUD Patienten in Togo

3. Material und Methoden

3.1. Material

3.1.1. Materialien für die standardisierte Probenabnahme

Bezeichnung	Hersteller
Abstrichbesteck, REF 421 180	Greiner bio-one, Frickenhausen, Deutschland
Biopsie Hautstanze 3mm	Kai Industries, Solingen, Deutschland
Einmalhandschuhe	Paul Hartmann, Heidenheim, Deutschland
Etiketten (selbstklebend)	Herma, Filderstadt-Bonlanden, Deutschland
Händedesinfektionsmittel	Bode Chemie, Hamburg, Deutschland
Kanülen (21 G x1,5)	Holden Medical, Lelystad, Niederlande
Lokalanästhetikum Lidocain	Braun, Melsungen, Deutschland
Maßband (selbstklebend)	Exakta-Meßwerkzeuge Herma, Bayreuth, Deutschland
Mikroschraubröhrchen 2,0 ml	Kisker Biotech, Steinfurt, Deutschland
Objektträger	Meade Instrument Europe, Rhede, Deutschland
Spritzen 5ml, 10 ml	Holden Medical, Lelystad, Niederlande
Zell-Lysepuffer	Qiagen, Hilden, Deutschland

Tabelle 1: Materialien für die standardisierte Probenabnahme

3.1.2. Zusätzliche Materialien

Bleistifte, Einverständniserklärungen, Kamera, Kugelschreiber, Müllbeutel, Nachuntersuchungsbögen, Stempel, Transportbox für Objektträger, Verbandsmaterial, Goniometer (Fa. "NCD Medical/Prestige Medical 64 paddle Goniometer 12", Prestige Medical, Northridge, CA, USA)

3.1.3. Material für die Mikroskopie

Siehe Anhang Tab.: 8, Seite 57

3.1.4. Material für die Trockenreagenz-PCR

Siehe Anhang Tab.: 9, Seite 57

3.1.5. Material für die Agarose-Gelelektrophorese

Siehe Anhang Tab.: 10, Seite 58

3.2. Methoden

3.2.1. Studiendesign

Das Studiendesign entsprach einer nicht randomisierten klinischen Kohorten Studie.

3.2.2. Ethische Voraussetzungen

Das Nachuntersuchungsprojekt wurde im Rahmen des EU-Projektes BuruliVac durchgeführt. Dieses wurde im Rahmen des PNLUB-LP übereinstimmend mit WHO Guidelines durch das togoische nationale Ethikkomitee (franz.: Comité de Bioéthique pour la Recherche en Santé) sowie das Gesundheitsministerium (franz.: Ministère de la Santé de la République Togolaise) genehmigt (Ref. No. 0009/2011/MS/DGS/DPLET, siehe Anhang Abb.: 14 & 15, Seite 58 & 59). Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden anhand der Patienteneinverständniserklärung (engl.: Informed Consent Form, ICF) aufgeklärt (siehe Anhang Abb.: 16, Seite 60 & 61). Die Patienten wurden durch das medizinische Personal über alle Einzelheiten der Studie auf Französisch oder im regionalen Dialekt aufgeklärt. Von jedem der eingeschlossenen Patienten lag eine Einverständniserklärung vor, die von den Patienten oder deren gesetzlichen Vertretern mit Unterschrift oder bei Analphabeten mit einem gestempelten Fingerabdruck unterzeichnet wurde.

3.2.3. Studienpopulation

Die Studienpopulation bestand aus dokumentierten PCR-positiven BUD Patienten, die im Zeitraum von September 2007 bis November 2013 im CHR-Tsévié oder in der am nächsten zum Wohnort gelegenen USP therapiert wurden. Als Einschlusskriterium für die Nachuntersuchung galt neben der Laborbestätigung mittels positiver PCR, die Beendigung der medikamentösen Therapie vor mindestens sechs Monaten. Als Ausschlusskriterium galt das fehlende Einverständnis des Patienten bzw. des gesetzlichen Vertreters (siehe Tab.: 2).

Die Patienten wurden aus den Patientenkollektiven der bereits in Togo durchgeführten Studien „Laboratory Confirmation of Buruli Ulcer Disease in Togo, 2007–2010“ [60] und „Implementation of a National Reference Laboratory for Buruli Ulcer Disease in Togo“ [106] rekrutiert.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
IS2404 PCR bestätigter BUD Patient jeden Alters	nicht IS2404 PCR bestätigter BUD Verdachtsfall
Einnahme einer antimykobakteriellen Therapie (mit oder ohne Komplettierung von 56 Dosen; mit oder ohne chirurgischer Intervention)	Einnahme einer antimykobakteriellen Therapie vor September 2007 oder nach November 2013
>6 Monate nach Ende der antimykobakteriellen Therapie	<6 Monate nach Ende der antimykobakteriellen Therapie
schriftliche Einverständniserklärung des Patienten oder des gesetzlichen Vertreters vorliegend	Keine schriftliche Einverständniserklärung vorliegend

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnehmer

3.2.4. Follow-up der BUD Patienten in Togo

Die persönlichen Nachuntersuchungen der Patienten fanden im Zeitraum Januar 2013 bis Juni 2014 statt, welche von einem Studienteam, bestehend aus Mitarbeitern der DAHW-T, AITM und des CHR-Tsévié durchgeführt wurden. Insgesamt wurden 61 Dörfer und 29 USPs in 6 Distrikten der Regionen Maritime in 25 Exkursionen (engl.: Field Trips) aufgesucht.

3.2.4.1. Logistische Vorbereitungen

Für die Nachuntersuchung wurden im Vorfeld computerkompatible Nachuntersuchungsformulare (siehe Anhang Abb.: 17, Seite 62–65) zur Erhebung sowohl für Rezidiverkrankungen, Probenabnahmen, als auch für Bewegungsdefizite entworfen. Es wurden vorab anhand der Datenbank Identifikationsnummern (ID-Nr.) und Patientennamen auf Übereinstimmung überprüft und für jeden einzelnen Patienten ein Nachuntersuchungsformular mit seinen persönlichen Daten, Angaben zu seiner Anamnese sowie zu Dauer, Art und Therapie seiner Erkrankung ausgefüllt. Bei sämtlichen Patienten wurde hierzu Einsicht in die Patientenakten mit den entsprechenden WHO BU01-03 Formularen (siehe Anhang Abb.: 18–20, Seite 66 & 67) und für die Dokumentation der diagnostischen Proben die projektspezifischen Patientendaten und Labordaten Formulare („Data Entry Form Togo“ siehe Anhang Abb.: 21, Seite 67 und „Laboratory Data Entry Form Togo“ siehe Anhang Abb.: 22, Seite 68) genommen. Diese Angaben wurden anhand der existierenden Datenbank überprüft. Die Dokumentation der Physiotherapie (franz.: „Fiche de bilan des patients atteints de l’ulcere de Buruli“ [siehe Anhang Abb.: 23, Seite 69] und „Prévention des incapacités liées à l’UB – formulaire de base“

[siehe Anhang Abb.: 24, Seite 69]) wurde ebenfalls retrospektiv eingesehen, sofern eine solche existierte. Die Mitarbeiter des CHR-Tsévié wurden im Vorfeld zum Ablauf des Follow-ups, der körperlichen Nachuntersuchung, der Vermessung von Bewegungsdefiziten mittels Goniometer, sowie der Dokumentation anhand der ausgedruckten Dokumentationsbögen geschult. Die Patienten wurden nach ihren Wohnorten gruppiert, um ihnen eine möglichst kurze Anreise zu der nächstgelegenen USP zu ermöglichen. Der Leitung der jeweiligen USP (ICP) wurde die pro Tag des Follow-up vorgesehene Anzahl an Patienten der umliegenden Dörfer von dem für das Programm organisatorisch verantwortlichen PF übermittelt. So konnte der ICP die Patienten rechtzeitig von ihrem Nachuntersuchungstermin in Kenntnis setzen und in die entsprechende USP einbestellen. Anfallende Fahrtkosten wurden den Patienten erstattet. Patienten, denen es nicht möglich war, zu dem Termin in der USP zu erscheinen, wurden zu einem späteren Termin direkt in ihren Dörfern versucht aufzufinden.

3.2.4.2. Ablauf der Nachuntersuchungen

In den USPs wurden die Patienten zuerst mündlich über den Ablauf der Untersuchung informiert, die Einverständniserklärung wurde erläutert, unterzeichnet und danach die Follow-up bezogene Anamnese erhoben, sowie eine standardisierte körperliche Untersuchung anhand der vorbereiteten Dokumentationsbögen vorgenommen. Sofern bei der Untersuchung keine Pathologien vorlagen, wurde dies dokumentiert und der Patient entlassen (Abb.: 11.1, 11.2). Bei der Detektion von Bewegungsdefiziten wurden diese in Bezug auf Lokalisation, Größe und Ausmaß anhand des Nachuntersuchungsbogens dokumentiert. Im Anschluss an die körperliche Untersuchung wurde der Patient zu seiner subjektiven Bewegungseinschränkung befragt. Bei BU verdächtigen Läsionen wurden Proben entnommen und an das togoische Referenzlabor weitergeleitet.



Abb. 11.1: Datenerhebung Tschekpo Deve

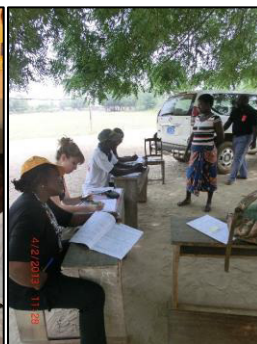


Abb. 11.2: Datenerhebung Yobo-Sedzro

Abbildung 11: Nachuntersuchung der BUD Patienten in Togo

Quelle Abb. 11: N. Arens

3.2.4.3. Dokumentationsbögen

Die Nachuntersuchungsbögen bestanden aus zwei Teilen, einem allgemein gehaltenen Teil und einem Teil, der die detaillierte körperliche Befunderhebung und Dokumentation von potentiell BUD assoziierten Komplikationen ermöglichte (siehe Anhang Abb.: 17, Seiten 62-65).

Der allgemeine Teil enthielt folgende Informationen:

A: Identitätssicherung, Alter, Geschlecht, Wohnort, Distrikt, Region, Einverständniserklärung, BCG Narbe (franz.: Bacille Calmette-Guérin, BCG), BUD Familienanamnese

B: Informationen über die initiale klinische Präsentation und Kategorie der BUD Läsion

C: Therapiebeginn und Therapieende der primären Erkrankung, medikamentöses Therapieschema (z.B. RMP/SM), Angaben zu den chirurgischen Interventionen, Zustand des Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung und Dokumentation der Folgen der Erkrankung

D: Resultat der Nachuntersuchung wie der Dokumentation von Bewegungsdefiziten, sowie sekundären Läsionen jeweils mit Angabe der Lokalisation und Art der Läsion

Der zweite Teil des Nachuntersuchungsformulars wurde bei Verdacht auf BUD assoziierte Komplikationen ausgefüllt:

E: Bei Verdacht auf ein Rezidiv wurde dieses in Hinblick auf die klinische Präsentation, Lokalisation und Dauer dokumentiert, sowie zusätzlich fotografiert

F: Bei der Diagnose von für Rezidive oder bakterielle Superinfektionen suspekten Läsionen und einer Indikation für eine Probenabnahme, wurden die entsprechenden Proben je nach Läsionsart entnommen und dokumentiert

G: Um aufgetretene Bewegungsdefizite zu beschreiben, wurde der Zeitpunkt des Auftretens, die Lokalisation, die Korrelation zu chirurgischen Interventionen mit Dokumentation der Art des jeweiligen OP-Verfahrens (Exzision, Hauttransplantation oder andere) und eine Fotodokumentation angefertigt. Zudem wurde die genaue Lokalisation des Defizits notiert und in einer Skizze dokumentiert. Die Größe der Narbe wurde mittels eines Maßbandes und die Bewegungsgrade des betroffenen Gelenks mittels eines Goniometers gemessen. Des Weiteren wurden die Patienten befragt, ob sie das Bewegungsdefizit bei Aktivitäten einschränke oder davon abhalte

H: Um die subjektive Einschränkung im Alltag der Patienten aufgrund der Bewegungsdefizite detaillierter zu erfassen, wurde zusätzlich ein an Simonet angelehnter Fragebogen erstellt [100]. Dieser diente der Dokumentation der Beeinträchtigungen zum Beispiel bei der Körperhygiene, der Erledigung häuslicher Aufgaben, der Fortbewegung, oder bei der Ausübung von Aktivitäten im beruflichen, schulischen und sozialen Umfeld

I: Falls im Laufe der Nachuntersuchung ein weiterer Bedarf therapeutischer, interventioneller oder rehabilitativer Maßnahmen durch das medizinische Personal festgestellt wurde, wurde dies ebenfalls detailliert dokumentiert und Empfehlungen für das weitere Therapieprocedere ausgesprochen

3.2.4.4. Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung des Patienten umfasste eine ausführliche Inspektion des entkleideten Patienten, um eventuelle Narbenbildungen und Kontrakturen zu detektieren. Sämtliche an die BUD Läsion angrenzenden Gelenke wurden auf ihr Bewegungsausmaß untersucht und im Seitenvergleich betrachtet. Bei Auffälligkeiten und Defiziten der Bewegungsausmaße wurde eine Messung der Bewegungsgrade mittels Goniometer durchgeführt. Diese wurde nach der Neutral-0-Methode dokumentiert und fotografisch festgehalten (Abb.: 12.1) [112]. Die Erhebung der subjektiven Einschränkung des betroffenen Gelenks bei alltäglichen Aktivitäten diente als Ergänzung. Bewegungsdefizite wurden als Typ I (anatomisches Defizit, ohne subjektive Einschränkung alltäglicher Aktivitäten) und Typ II (anatomisches Defizit, welches alltägliche Aktivitäten behindert) klassifiziert. Bei Verdacht auf Rezidive, bakterielle Superinfektionen oder persistierende Läsionen wurden diese examiniert und die Lokalisation, Ausdehnung sowie die klinische Präsentation dokumentiert. Bei Bedarf wurde eine Wundversorgung durchgeführt (Abb.: 12.2).



Abb. 12.1: Vermessung des Bewegungsausmaßes

Abb. 12.2: Wundversorgung

Abbildung 12: Vermessung und Wundversorgung

Quelle Abb. 12: N. Arens

3.2.4.5. Standardisierte Probenentnahme

Bei Verdacht auf Rezidive, bakterielle Superinfektionen oder persistierende Läsionen wurden, wenn klinisch indiziert, Proben entnommen. Das diagnostische Probenmaterial wurde bei ulzerativen Läsionen durch das zirkuläre Umfahren der unterminierten Wundränder im Randbereich von nekrotischem zu makroskopisch gesund erscheinendem Gewebe mittels Wundabstrichtupfer, Feinnadelaspirationen (engl.: fine needle aspiration; FNA) und Biopsien, unter Mitnahme des subkutanen Fettgewebes gewonnen [1, 42, 57, 59, 72]. Bei nicht ulzerativen Läsionen erfolgte die Probenentnahme mittels Biopsien und FNAs aus der zentralen bzw. erhobenen Stelle der Ulzeration

[1, 42, 57-59]. Sämtliche Probenentnahmen wurden unter entsprechender Lokalanästhesie durchgeführt, sofern es sich hierbei nicht um Wundabstriche oder FNAs handelte (Abb.: 13).



Abbildung 13: Probenentnahme

Quelle Abb. 13: N. Arens

3.2.4.6. Transport und Konservierung des Probenmaterials

Das für die PCR-Diagnostik gewonnene Probenmaterial (Wundabstrich und Biopsie) wurde nach Abnahme in ein mit 700µl Zell-Lysepuffer gefülltes 2 ml Mikroschraubröhrchen expediert, welches mit Patienten-Identifikationsnummer und Datum versehen war [1, 84]. Für die kombinierte 16S rRNA RT/IS2404 qPCR wurde nach Abnahme das Probenmaterial (Wundabstrichtupfer) in 2 ml Mikroschraubröhrchen mit 500µl PANTA gefüllt. Weitere Swabs wurden für die Bakteriologie abgenommen und an das Referenzlabor in Lomé weitergeleitet. Für die Mikroskopie wurde vor Ort ein Objektträger vorbereitet und in einer Transportbox für Objektträger aufbewahrt.

3.2.4.7. Weiteres Procedere

Die Originale der Nachuntersuchungsbögen verblieben in einer medizinischen Akte des Behandlungszentrums CHR-Tsévié in Togo. Alle erhobenen Daten, Therapieverläufe und Ergebnisse der Labordiagnostik wurden pseudonymisiert in einer Datenbank der AITM archiviert. Fehlende Daten wurden nachträglich eingeholt oder bei weiteren Aufenthalten nachgefordert und eingesehen.

3.2.5. Labormethoden

3.2.5.1. Angewandte Methoden zum Nachweis von *M. ulcerans*

Die IS2404-DRB-PCR, sowie IS2404 real-time PCR wurden im INH nach standardisiertem Vorgehen und wie zuvor beschrieben, zum Nachweis *M. ulcerans* spezifischer DNA-Sequenzen durchgeführt [1, 42, 57-59]. Für die kombinierte 16S rRNA RT/IS2404 qPCR wurden die Proben nach Protokoll an die AITM weitergeleitet und dort nach standardisiertem Vorgehen ausgewertet [84]. Für die mikroskopische Analyse wurden die Proben nach Ziehl-Neelsen zum Nachweis säurefester Stäbchen im INH ausgewertet [1, 42, 60].

3.2.5.2. Angewandte Methoden zum Ausschluss anderer Erreger

Standardisierte bakteriologische Methoden, wie regelmäßig im INH ausgeführt, finden sich im Anhang unter Tab.: 11, sowie Abb.: 25, Seite 70 & 71.

3.2.6. Datenmanagement

Die anamnestischen, sozioökonomischen, klinischen und labordiagnostischen Daten wurde mittels Chi-square Test, inklusive Fisher exact Test in der AITM statistisch analysiert. Für diese Analysen wurde EpiInfo, Version 3.3.2 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC, Atlanta, GA) verwendet. Als statistisch signifikant wurden P-Werte von $<0,05$ definiert.

4. Ergebnisse

Die vorliegende Studie wurde in dem Zeitraum von Januar 2013 bis Juni 2014 durchgeführt. Es erfüllten 199 Patienten alle im Methodenteil erwähnten Einschlusskriterien. Aus dieser Studienpopulation konnten in 25 Field Trips 61 Dörfer und 29 USPs aufgesucht werden und insgesamt 129 Patienten nachuntersucht werden. Diese 129 Patienten werden im Folgenden als Follow-up Kollektiv bezeichnet. Von den 70 nicht eingeschlossenen Patienten (Drop-outs) waren 67 Patienten (95,7%) verzogen und 3 Patienten (4,3%) verstorben.

4.1. Erhobene Daten der Studienpopulation

4.1.1. Generelle Charakteristika der Studienpopulation

Die 199 teilnahmeberechtigten BUD Patienten stammten aus den Regionen: Region Maritime (n=195 [98,0%]), Region Plateaux (n=2 [1,0%]), Region Centrale (n=1 [0,5%]) und Region Savanes (n=1 [0,5%]). Bei 180 Patienten konnte die Entfernung ihres Wohnortes zu dem togoischen Referenzkrankenhaus CHR-Tsévié festgestellt werden. Es wohnten 127 Patienten (70,6%) in einem Umkreis von 21-40 km zum CHR-Tsévié, während 34 Patienten (18,9%) im Umkreis von 1-20 km und 19 Patienten im Umkreis von 41-75 km (10,6%) wohnten. Es zeigte sich eine ausgeglichene Geschlechtsverteilung der BUD Patienten (48,7% männlich, 51,3% weiblich). Über 50% der BUD Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung unter 15 Jahre alt (n=124 [62,3%]).

4.1.2. Charakteristika der initialen Läsionen der Studienpopulation

118 (59,3%) der 199 togoischen BUD Patienten suchten im ulzerativen Stadium von BUD und 81 (40,7%) Patienten in nicht-ulzerativen Stadien eine medizinische Einrichtung auf. Die nicht-ulzerativen Stadien teilen sich auf in Ödem (n=17 [8,5%]), Nodulus (n=29 [14,6%]), Plaque (n=34 [17,1%]) und Papel (n=1 [0,5%]). (Abb.: 14)

87 Patienten (43,7%) präsentierten sich mit einer Läsion der Kategorie I, 72 Patienten (36,2%) der Kategorie II (n=72) und 40 Patienten (20,1%) der Kategorie III.

Insgesamt zeigten die 199 BUD Patienten 204 BUD Läsionen. Diese verteilten sich auf die Hand sowie das Handgelenk (n=10 [5,0%]), den Arm (n=78 [39,2%]), den Fuß (n=23 [11,6%]), das Bein (n=55 [27,6%]), den ventralen Rumpf (n=19 [9,6%]), den dorsalen Rumpf (n=16 [8,0%]), sowie den Kopf (n=3 [1,5%]). Bei 107 Patienten (53,8%) befand sich die Läsion rechtsseitig, bei 78 Patienten (39,2%) links und bei 14 Patienten (7,0%) konnte keine genaue Einteilung vorgenommen werden. Bei 64 Patienten (32,2%) wurde eine initiale Gelenkbeteiligung dokumentiert, während 135 Patienten (67,8%) keine

gelenkinvolvierenden Läsionen zeigten. 192 Patienten wurden im Verlauf der BUD auf das Vorliegen eines Bewegungsdefizites (engl.: limitation of movement; LOM) untersucht. Hier zeigten 25 Patienten (13,02%) ein Defizit.

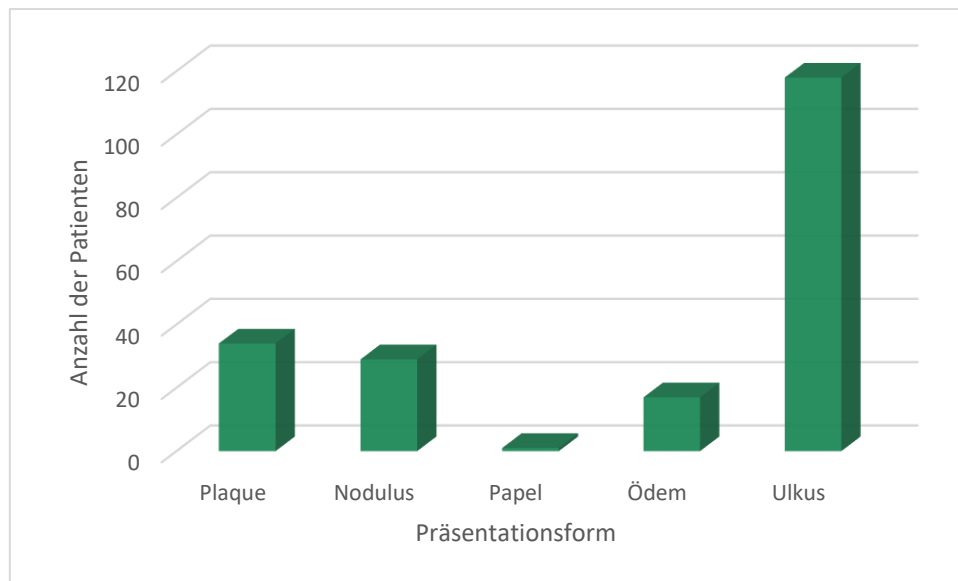


Abbildung 14: Präsentationsformen von BUD Läsionen bei Diagnosestellung

4.1.3. Dauer der Erkrankung und Therapieformen der Studienpopulation

196 Patienten (98,5%) konnten Angaben zu ihrer Erkrankungsdauer vor der Konsultation einer medizinischen Einrichtung machen (engl.: duration of disease). Der Median der duration of disease betrug 42 Tage (Mittelwert [engl.: mean]: 132,3; Standardabweichung [engl.: standard deviation, SD]: 356,93; 95% Konfidenzintervall [engl.: confidence interval, CI]: [82,97; 182,91]).

Die Therapie der Patienten wurde sowohl im CHR-Tsévié (n=87 [43,5%]), als auch in den entsprechenden USPs (n=113 [56,5%]) vorgenommen. Die komplette medikamentöse Therapie umfasste 56 Dosen RF und SM (n=193 [96,9%]), wobei 5 der Patienten (2,5%) die Therapie nicht vollständig einnahmen und zu einem Patienten (0,5%) keinerlei Informationen vorlagen. Bei 54 Patienten (27,1%) waren chirurgische Interventionen Bestandteil der Therapie (Kategorie I, n=12 [22,2%]; Kategorie II, n=16 [29,6%]; Kategorie III, n=26 [48,2%]) während 145 Patienten (72,9%) rein konservativ behandelt wurden. Es wurden insgesamt 23 Exzisionen, welche jeweils von Hauttransplantationen gefolgt waren, durchgeführt. Die Gesamtzahl der Hauttransplantationen belief sich auf 51, davon 28 (14,1%) ohne vorrangegangene Exzision. Des Weiteren wurden bei 6 Patienten (3,0%) ergänzende chirurgische Interventionen, wie Nekrektomien, Amputationen oder rekonstruktive Operationen durchgeführt. Die Dauer bis zur Abheilung der BUD Läsionen (engl.: time to heal) wurde bei 184 Patienten (92,6%) erhoben mit einem Median von 146 Tagen (Mean: 180,5; SD: 130,5; 95% CI: [161,6; 199,3]).

4.1.4. Physiotherapie und Prävention von Bewegungsdefiziten der Studienpopulation

Bei 175 Patienten (88,0%) wurde eine Physiotherapie durchgeführt, bei 10 Patienten (5,0%) fand keine Physiotherapie statt und bei 14 Patienten (7,0%) lagen diesbezüglich keine Daten vor. Die Physiotherapie wurde sowohl im CHR-Tsévié (n=36 [18,1%]), in den USPs/bei den Patienten zuhause (n=81 [40,70%]) oder an beiden Standorten (n=58 [29,2%]) durchgeführt. Die Anzahl der Physiotherapiesitzungen belief sich auf 24 bis 520 Sitzungen pro Patient. Bei 111 Patienten (55,8%) wurde eine Prävention von Bewegungsdefiziten (engl.: prevention of disability, POD) durchgeführt, während 70 Patienten (35,2%) keine POD erhielten und bei 18 Patienten (9,0%) keine entsprechenden Daten erhoben werden konnten.

Für eine detaillierte Auflistung sämtlicher erhobener Daten der Studienpopulation siehe Tab.: 11, Seite 72-77 des Anhangs.

4.2. Daten der Drop-Out Patienten

70 Patienten konnten nicht in das Follow-up Kollektiv eingeschlossen werden, da 67 Patienten (95,7%) verzogen und 3 Patienten (4,3%) verstorben waren. Der neue Wohnort (jedoch keine Adresse) war bei 24 Patienten bekannt, hiervon waren 15 Patienten (62,5%) ins Ausland verzogen. Die Drop-Out Patienten stammten aus 6 Distrikten der Region Maritime, aus 2 Distrikten der Region Plateaux, aus einem Distrikt der Region Centrale, sowie aus einem Distrikt der Region Savanes. Die Entfernung des Wohnortes der Patienten zum CHR-Tsévié war für 60 Patienten (85,7%) bekannt. 34 Patienten (56,7%) wohnten in einer Entfernung von 1-12km bis zum CHR-Tsévié und 26 Patienten (43,3%) in einer Entfernung von 24-135km. Hierbei zeigte sich, dass die Drop-out Patienten signifikant näher zum CHR-Tsévié wohnten, als die Follow-up Patienten ($P=0,03\%$).

37 (52,9%) Patienten waren männlich, wobei kein signifikanter Unterschied zu dem Follow-up Kollektiv bestand. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren 36 Patienten (51,4%) über 15 Jahre alt (Spannweite [engl.: range, R]: 2-65; Median: 15,5; Interquartilsabstand [engl.: interquartile range, IQR]: 8,3-28) und somit signifikant älter als das Follow-up Kollektiv ($P<0,01\%$).

Die duration of disease der Drop-out Patienten war signifikant länger, als die der Patienten des Follow-up Kollektivs ($P<0,01\%$). Die klinische Präsentation, Anzahl der Gelenkbeteiligungen oder LOM bei Entlassung zeigte keine signifikanten Unterschiede. Bei den durchgeführten Therapiemaßnahmen wie Antibiose, Operationen und Physiotherapie zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zu dem Follow-up Kollektiv. Für eine detaillierte Auflistung sämtlicher erhobener Daten der Drop-Out Patienten siehe Tab.: 11, Seite 72-77 des Anhangs.

4.3. Ergebnisse des Follow-ups

4.3.1. Generelle Charakteristika des Follow-up Kollektivs

129 Patienten (64,8%) konnten nachuntersucht und somit als Follow-up Kollektiv in die Studie aufgenommen werden. Diese kamen aus 6 Distrikten der Region Maritime, wobei 70 Patienten (54,2%) aus dem Distrikt Yoto und 49 (38,0%) aus dem Distrikt Zio stammten (Abb.: 15). Die Entfernungen der Wohnorte des Follow-Up Kollektivs zum CHR-Tsévié waren bei 120 Patienten (93,0%) bekannt. 47 Patienten (39,2%) wohnten 1-23km vom CHR-Tsévié entfernt und 73 Patienten (60,8%) wohnten in einer Entfernung von 24-135km zum CHR-Tsévié.

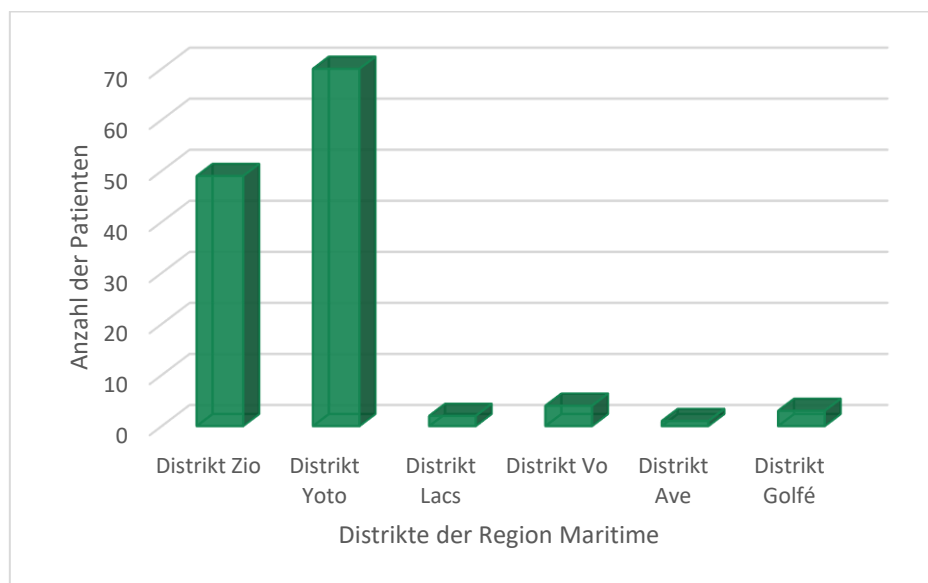


Abbildung 15: Region Maritime mit Herkunftsdistrikten der Follow-up Patienten

60 Patienten (46,5%) des Follow-up Kollektivs waren männlich und zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren 90 Patienten (69,8%) unter 15 Jahre alt (R: 2-68; Median 10; IQR: 7-16). In der Altersgruppe der 10 bis 14-Jährigen gab es signifikant mehr männliche Patienten ($P=0,04$).

4.3.2. Charakteristika der initialen Läsionen des Follow-up Kollektivs

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zeigten 73 Patienten (56,6%) Ulzera und 56 Patienten (43,4%) nicht-ulzerative Läsionen (Nodulus, $n=19$ [33,9%]; Plaque, $n=26$ [46,4%]; Ödem, $n=11$ [19,6%]; 10 Ödeme [7,75%] ulzerierten im weiteren Verlauf). 59 Patienten (45,7%) wiesen Läsionen der Kategorie I, 44 Patienten (34,1%) der Kategorie II und 26 Patienten (20,2%) der Kategorie III auf. Grafiken, die die Kategorien und klinische Präsentation der Läsionen als Funktion des Alters der Patienten illustrieren finden sich im Anhang Abb.: 26, Seite 81-83. Vier Patienten mit Kategorie III Läsionen zeigten multiple

Läsionen (multiple Ulzera, n=2; Ulkus und Nodulus, n=1; Ulkus und Plaque, n=1). Bei 51 Patienten (39,5%) war die obere Extremität betroffen, bei 50 Patienten (39,8%) die untere Extremität, bei 28 Patienten (21,7%) der Kopf oder der Rumpf. Bei 45 Patienten (34,9%) war eine initiale Gelenkbeteiligung dokumentiert. Bewegungsdefizite wurden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht gemessen und dokumentiert.

4.3.3. Dauer der Erkrankung und Therapieformen des Follow-up Kollektivs

Von 129 Follow-up Patienten war bei 128 Patienten (99,2%) die duration of disease bekannt. Diese betrug bei 81 Patienten (63,3%) 0-42 Tage und bei 47 Patienten (36,7%) 43-3600 Tage. In den Analysen zeigte sich keine signifikante Korrelation der duration of disease und der Diagnose von Läsionen der Kategorie III.

Aus 129 Patienten nahmen 126 (97,7%) die komplette antimykobakterielle Therapie ein. 49 Patienten (38,3%) (Kategorie I, n=13; Kategorie II, n=17 und Kategorie III, n=19) wurden im CHR-Tsévié antimykobakteriell behandelt. Bei 35 dieser Patienten (27,1%) waren zusätzlich chirurgische Interventionen notwendig (Exzision und Hauttransplantation, n=11 [31,4%]; Hauttransplantation, n=23 [65,7%]; rekonstruktive Operationen, n=1 [2,9%]), wobei 10 Patienten Kategorie I Läsionen, 8 Patienten Kategorie II Läsionen und 17 Patienten Kategorie III Läsionen aufwiesen). 80 Patienten (62,0%) wurden für die antimykobakterielle Therapie an die entsprechende USP überwiesen (Kategorie I, n=46; Kategorie II, n=27; Kategorie III, n=7).

Die time to heal wurde bei 124 Patienten (96,1%) der 129 Follow-up Patienten erfasst. Sie betrug bei 63 Patienten (50,8%) 1-146 Tage (signifikante Korrelation mit Läsionen der Kategorie I [$P<0,01$]), bei 61 Patienten (49,2%) 147-784 Tage (signifikante Korrelation mit Läsionen der Kategorie III [$P<0,01$]). Nach Stratifizierung in Kategorien der BUD Läsionen wiesen Patienten der Kategorie I (n=57 [46,0%]) einen Median der time to heal von 106 Tagen (IQR: 93,5-149,5), Patienten der Kategorie II (n=42 [33,9%]) einen Median von 151 Tagen (IQR: 125,8-208) und Patienten mit Läsionen der Kategorie III (n=25 [20,1%]) einen Median der time to heal von 256 Tagen (IQR: 177-314) auf. Eine time to heal >180 Tage korrelierte zudem signifikant mit Bewegungsdefiziten ($P<0,01$) und chirurgischen Interventionen ($P<0,01$).

Bei 126 (97,7%) der 129 Follow-up Patienten wurde zum Zeitpunkt der Entlassung eine Untersuchung auf Bewegungsdefizite durchgeführt und dokumentiert. Hierbei zeigten 17 Patienten (13,5%; Kategorie I, n = 2; Kategorie II, n = 6; Kategorie III, n = 9) ein Bewegungsdefizit.

4.3.4. Physiotherapie und Prävention von Bewegungsdefiziten des Follow-up Kollektivs

Bei 117 Patienten (90,7%) wurde eine Physiotherapie durchgeführt (bei 76 Patienten [65,0%] ohne Dokumentation dieser), 9 Patienten (7,0%) erhielten keine Physiotherapie und bei 3 Patienten (2,3%) lagen diesbezüglich keine Informationen vor. Die Physiotherapie wurde sowohl im CHR-Tsévié (n=18 [23,1%]), in den USPs/bei den Patienten zuhause (n=60 [76,9%]) oder an beiden Standorten (n=39 [33,3%]) durchgeführt. Bei insgesamt 95 Patienten (81,2%) wurde die Anzahl der Physiotherapiesitzungen erhoben, diese belief sich auf 24–99 Sitzungen, n = 46 (48.4%); 100–520 Sitzungen, n = 49 (51.6%). Bei 125 Patienten (96,9%) wurde eine POD dokumentiert. 64 Patienten (51,2%) erhielten eine POD, während 61 Patienten (48,8%) keine POD erhielten. Genaue Informationen oder Übungsprotokolle lagen jedoch nicht vor.

4.3.5. Resultate der Follow-up Untersuchung

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung waren aus dem Follow-up Kollektiv 109 Patienten (84,5%) ohne Komplikationen geheilt. Fünf Patienten (3,9%) zeigten sekundäre Läsionen (2 jeweils in Kombination mit einem Bewegungsdefizit, hiervon ein Patient zudem mit initial multiplen Läsionen). BUD Rezidive konnten ausgeschlossen werden, da in keiner der vorliegenden Läsionen *M. ulcerans* DNA nachgewiesen werden konnte. Bei zwei Patienten wurden bakterielle Superinfektionen diagnostiziert und aus den Wunden *S. aureus* isoliert (einer dieser Patienten zeigte einen Methicillin resistenten *S. aureus*; MRSA). In drei Fällen blieb die Ätiologie der sekundären Läsionen ungeklärt.

Insgesamt zeigten von 129 Patienten 15 Patienten (11,6%) Bewegungsdefizite (Typ I, n=5 [3,9%]; Typ II, n=10 [7,8%]).

Bei 80 Patienten (62,0%) des Follow-up Kollektivs wurde die Narbengröße dokumentiert, bei 49 Patienten waren die Wunden ohne prominente Narbenbildung und reizlos abgeheilt. Von 80 dokumentierten Narben zeigten 22 Narben (27,5%) einen Durchmesser von <5cm, 33 Narben (41,2%) von 5-15cm und 25 Narben (31,3%) von >15cm. Bei 15 Patienten mit Bewegungsdefiziten wurde von 14 Patienten (93,3%) die Narbengröße dokumentiert, welche bei 11 Patienten (78,6%) eine Größe von über 15cm aufwiesen. Bei einem Patienten mit Bewegungsdefizit wurde die Narbengröße nicht dokumentiert, da sich die Wunde zum Termin des Follow-up im Abheilungsprozess befand. (Tab.: 3)

Variablen		Follow-up Patienten (n=129)	Patienten mit Bewegungsdefizit (n=15)	Patienten mit sekundären Läsionen (n=5)
Narben- größe	nicht bekannt; n (%)	49 (38,0)	1 (6,7)	1 (20,0)
	bekannt; n (%)	80 (62,0)	14 (93,3)	4 (80,0)
	<5cm	22 (27,5)	1 (7,1)	0 (0,0)
	5-15cm	33 (41,2)	2 (14,3)	2 (40,0)
	>15cm	25 (31,3)	11 (78,6%)	2 (40,0)

Tabelle 3: Größe der BUD Narben

4.3.5.1. Ergebnisse des Follow-up von Patienten mit sekundären Läsionen

Insgesamt zeigten 5 Patienten sekundäre Läsionen, einer dieser Patienten wies zusätzlich ein Bewegungsdefizit und ein Patient wies sowohl ein Bewegungsdefizit, als auch multiple Läsionen auf. Zu der Dauer der sekundären Läsionen konnte ein Patient Angaben machen (124 Wochen). Bei sämtlichen Patienten war die sekundäre Läsion an der unteren Extremität lokalisiert. Bei 2 Patienten zeigte die Läsion einen Durchmesser <5cm, während bei 2 Patienten die Läsion 5-15cm groß war. Zwei Patienten gaben an, dass ein Trauma die Wunde verursacht habe. 3 Patienten konnten keine konkrete Aussage zu ihren Wunden treffen. Bei 3 Patienten stellte sowohl ein BUD Rezidiv und eine bakterielle Superinfektion eine mögliche Differentialdiagnose dar, bei allen 5 Patienten galt eine Wundheilungsstörung als Differentialdiagnose. (Tab.: 4)

Lokalisation	Ø*	Anamnese	klinischer Aspekt	Differentialdiagnose		
				BUD Rezidiv	bakterielle Superinfektion	Wundheilungsstörung
ventrales Knie, rechts	2x2cm	Trauma	Keine Zeichen für eine Infektion	nein	nein	ja
Unterschenkel, links	3x3cm	persistierende Wunde	eitrige Exsudation	ja	ja	ja
Unterschenkel, links	7cmx2cm	persistierende Wunde	granulierendes Gewebe	ja	nein	ja
Kniebeuge, rechts	2,5x1cm	persistierende Wunde	eitrige Exsudation	ja	ja	ja
medialer Knöchel, links	4,5x2cm	Trauma	eitrige Exsudation	nein	ja	ja

Tabelle 4: Übersicht über sekundäre Läsionen und Differentialdiagnosen

*Durchmesser

Aufgrund der Anamnese und klinischen Präsentation der Wunden, stelle eine Wunde keine Indikation für eine Probenabnahme dar. Bei insgesamt 4 Patienten wurden diagnostische Proben entnommen (Tab.: 5). In keiner der Läsionen konnte *M. ulcerans* DNA nachgewiesen werden. Bei zwei Patienten konnten mittels Bakteriologie grampositive Kokken nachgewiesen werden. Hierbei handelte es sich um *S. aureus*. Bei der weiteren Resistenztestung (s. Anhang, Tab.: 10, Abb.: 25, Seite 71 & 72), zeigte einer dieser Stämme eine Resistenz gegenüber Methicillin. Der Patient mit MRSA wies zudem ein Bewegungsdefizit auf. Bei drei Patienten blieb die Ätiologie der sekundären Läsionen ungeklärt.

Proben Nr.	1	2	3	4	5	Punch 1	Punch 2	Punch 3*
Methode	IS2404-PCR	DNA/RNA assay	Bakt 1	Bakt 2	MIC	IS2404-PCR	IS2404-PCR	DNA/RNA assay
Anzahl; n (%)	3 (60)	4 (80)	4 (80)	3 (60)	3 (60)	2 (40)	2 (40)	1 (20)
Ergebnis	negativ	negativ	negativ	negativ	Kein Nachweis von Bakterien	negativ	negativ	negativ
	negativ	negativ	negativ	N/A	N/A	negativ	negativ	-
	negativ	negativ	<i>S. aureus</i> positiv	<i>S. aureus</i> positiv	gram-positive Kokken	-	-	-
	-	-	MRSA positiv	MRSA positiv	gram positive Kokken	-	-	-

Tabelle 5: Diagnostische Proben sekundärer Läsionen

*Punch 3 entspricht der Flüssigkeit von Punch 2

- nicht durchgeführt

4.3.5.2. Ergebnisse des Follow-ups von Patienten mit Bewegungsdefiziten

Im Durchschnitt entwickelten pro Jahr 12% der BUD Patienten in Togo ein Bewegungsdefizit.

Die obere Extremität war bei 6 Patienten (37,5%), die untere Extremität bei 9 Patienten (56,3%) und bei einem Patienten (6,3%) das Auge, sowie das Oberlid betroffen. Ein Patient wies aufgrund multipler Läsionen sowohl Bewegungsdefizite der oberen, als auch der unteren Extremität auf.

Von 15 Patienten mit Bewegungsdefiziten zeigten 5 Patienten (33,3%) dieses ohne subjektive Beeinträchtigung (Typ I) und 10 Patienten (66,7%) mit subjektiver funktioneller Beeinträchtigung im Alltag (Typ II).

Körperhygiene, Ankleiden, etc.: Die Ausführung der Körperhygiene wurde von keinem der Patienten als beeinträchtigt empfunden. Zwei von 11 Patienten (2/11 [18,2%]), die diese Frage als auf sich zutreffend empfanden gaben an, beim Ankleiden und bei der Benutzung der Toilette, beeinträchtigt zu sein.

Bewegung: das Zurücklegen kürzerer Distanzen wurde von keinem der Patienten als beeinträchtigt empfunden. 5/9 Patienten (55,6%) gaben an bei der Zurücklegung längerer Distanzen beeinträchtigt zu sein. 6/9 Patienten (66,7%) gaben an beim Rennen beeinträchtigt zu sein. 1/8 Patienten (12,5%) gab an bei der Benutzung von Auto, Motorrad oder Fahrrad Schwierigkeiten zu haben. Patienten mit Bewegungsdefiziten gaben häufig Schwierigkeiten bei dem Zurücklegen längerer Distanzen [4/ 8 Patienten (50,0%)] oder beim Rennen [6/8 Patienten (75,0%)] an.

Haushalt/Kinderbetreuung: 4/7 (57,1%) Patienten gaben an bei der Erledigung von Besorgungen des Haushalts Schwierigkeiten zu haben. Keiner der Patienten empfand die Zubereitung von Mahlzeiten oder die Betreuung von Kindern als beeinträchtigt.

Schule/Arbeit: 1/11 Patienten (9,1%) empfand eine Beeinträchtigung bei schulischen Aktivitäten. Keiner der Patienten gab körperliche Beeinträchtigungen bei der Ausübung seines Berufes an.

Freizeit/soziale Aktivitäten: 1/11 (9,1%) Patient gab an bei Freizeitaktivitäten eingeschränkt zu sein. 1/10 Patienten (10,0%) gab an bei Aktivitäten des sozialen Lebens beeinträchtigt zu sein.

4.4. Analyse möglicher Risikofaktoren für Bewegungsdefizite

Sämtliche Variablen die im Hinblick auf die Entstehung von Bewegungsdefiziten analysiert wurden finden sich detailliert in Tabelle 11 des Anhangs Seite 72-77. Als signifikante Risikofaktoren für die Entstehung von Bewegungsdefiziten konnten sowohl verschiedene klinische Befunde, als auch therapeutische Maßnahmen identifiziert werden. An klinischen Befunden waren Ödeme und Läsionen der Kategorie III (Ulzera >15cm, multiple Läsionen oder Läsionen an kritischen Lokalisationen) signifikant mit dem Auftreten von Bewegungsdefiziten assoziiert ($P<0,01$). Eine time to heal von >180 Tagen, eine dokumentierte LOM bei Entlassung und Narben >5cm waren ebenfalls signifikant mit dem Auftreten von Bewegungsdefiziten assoziiert ($P<0,01$). In Bezug auf die Therapie der BUD Patienten zeigte sich eine signifikante Assoziation mit Bewegungsdefiziten bei Patienten bei denen Operationen vorgenommen wurden, der Hospitalisierung im CHR-Tsévié, sowie der Durchführung der Physiotherapie sowohl im CHR-Tsévié, als auch in der USP ($P<0,01$) (Tab.: 6).

Variablen		Studien- population (%)	Follow-up BUD Patienten			P- Wert ^a
			alle (%)	mit Bewegungs- defizit (%)	ohne Bewegungs- defizit (%)	
klinische Präsentation	ulzeriert	118 (59,30)	73 (56,59)	10 (66,67)	63 (55,26)	0,40
	nicht-ulzeriert	81 (40,70)	56 (43,41)	5 (33,33)	51 (44,74)	
	Plaque	34 (41,98)	26 (46,43)	0 (0,00)	26 (50,98)	0,055
	Nodulus	29 (35,80)	19 (33,93)	1 (20,00)	18 (35,29)	0,65
	Ödem	17 (20,99)	11 (19,64)	4 (80,00)	7 (13,73)	<0,01 ^b
	Papel	1 (1,23)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	N.A.
Kategorie der Läsion	Kategorie I	85 (42,71)	59 (45,74)	3 (20,00)	56 (49,12)	0,03 ^b
	Kategorie II	71 (35,68)	44 (34,11)	3 (20,00)	41 (35,96)	0,22
	Kategorie III	43 (21,61)	26 (20,16)	9 (60,00)	17 (14,91)	<0,01 ^b
Ort der Therapie	CHR und USP	1 (0,50)	1 (0,78)	0 (0,00)	1 (0,88)	1,00
	CHR oder USP	198 (99,50)	128 (99,22)	15 (100,0)	113 (99,12)	
	nur CHR	86 (43,43)	49 (38,28)	13 (86,67)	36 (31,86)	<0,01 ^b
	nur USP	112 (56,57)	79 (61,72)	2 (13,33)	77 (68,14)	
operative Therapie	nicht durchgeführt	145 (72,86)	94 (72,87)	4 (26,67)	90 (78,95)	<0,01 ^b
	durchgeführt	54 (27,14)	35 (27,13)	11 (73,33)	24 (21,05)	
Ort der Physio- therapie	keine Physiotherapie	24 (12,06)	12 (9,30)	0 (0,00)	12 (10,53)	0,36
	Physiotherapie	175 (87,94)	117 (90,70)	15 (100)	102 (89,47)	
	CHR und USP	58 (33,14)	39 (33,33)	10 (66,67)	29 (28,43)	0,01 ^b
	CHR oder USP/zuhause	117 (66,86)	78 (66,67)	5 (33,33)	73 (71,57)	
Bewegungs- defizit (LOM) bei Entlassung	nicht bekannt	7 (3,52)	3 (2,33)	1 (6,67)	2 (1,75)	0,31
	bekannt	192 (96,48)	126 (97,67)	14 (93,33)	112 (98,25)	
	auf LOM untersucht	192 (100)	126 (100)	14 (100)	112 (100)	N.A.
	kein LOM	167 (86,98)	109 (84,50)	5 (35,71)	104 (92,86)	<0,01 ^b
	LOM vorhanden	25 (13,02)	17 (13,18)	9 (64,29)	8 (7,14)	
Time to heal, in Tagen	nicht bekannt	15 (7,54)	5 (3,88)	3 (20,00)	2 (1,75)	0,02 ^b
	bekannt	184 (92,46)	124 (96,12)	12 (80,00)	112 (98,25)	
	1-181	92 (50,00)	63 (50,81)	3 (25,00)	80 (71,43)	<0,01 ^b
	181-784	92 (50,00)	61 (49,19)	9 (75,00)	32 (28,57)	

Tabelle 6: Signifikante Risikofaktoren für das Auftreten von Bewegungsdefiziten

N.A., nicht anwendbar (engl.: not applicable; N.A)

^a P-Werte: Vergleich zwischen dem Follow-up Kollektiv mit Bewegungsdefiziten und dem Follow-up Kollektiv ohne Bewegungsdefizite.

^b als statistisch signifikante Unterschiede wurden P-Werte <0,05 gewertet.

5. Diskussion

Diese Studie stellt die erste Analyse epidemiologischer, klinischer und therapeutischer Daten von BUD Patienten aus Togo dar.

5.1. Basisdaten der Studienpopulation

5.1.1. Epidemiologische und klinische Basisdaten im Vergleich zu anderen Studien

Seit der Beschreibung der ersten BUD Fälle in Togo galt vor allem die Region Maritime als das für BUD endemische Gebiet Togos [60, 108]. Die im Rahmen dieser Studie untersuchte Population stammte ebenfalls vorwiegend aus der Region Maritime, wobei sich insgesamt 92,2% der Patienten auf lediglich zwei (Yoto und Zio) der sechs Distrikte verteilten. Der Fluss „Haho“ stellt die natürlichen Grenze dieser beiden Distrikte dar. Dies war wiederum mit der in zahlreichen Studien postulierten These, des gehäuftten Vorkommens von BUD in unmittelbarer Nähe zu fließenden Gewässern oder Sümpfen in Einklang zu bringen [2, 33, 38].

Es konnten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede des Auftretens von BUD festgestellt werden, da männliche und weibliche Patienten gleichermaßen betroffen waren, wie auch weitere Studien belegen [2, 14, 30].

Die Altersverteilung zeigte in unserer Studie 69,8% der Patienten bei initialer Diagnosestellung unter 15 Jahren, was ebenfalls den Ergebnissen anderer Studien entsprach [2, 6, 32, 73]. Des Weiteren wurde erst kürzlich von Vincent et al. veröffentlicht, dass überwiegend männliche Patienten in den Altersgruppen bis 15 Jahre repräsentiert seien [76]. Bei den nachuntersuchten togoischen Patienten ließ sich diese Assoziation lediglich für die Altersgruppe der 10-14-jährigen Jungen signifikant bestätigen.

In Afrika wurden bisweilen 74% der Patienten erst in einem ulzerierendem Stadium der BUD Läsion vorstellig [2, 42, 76]. Anhand unserer Studie konnte man für das togoische Patientenkollektiv feststellen, dass 56,6% der Patienten sich mit bereits ulzerierenden Läsionen und 43,4% der Patienten sich mit verschiedenen Formen nicht-ulzerierender Läsionen, wie Ödeme, Noduli und Plaques bei Aufnahme vorstellten.

Auch in Bezug auf die Einteilung nach Kategorien (Kategorie I 45,7%; Kategorie II 34,1% und Kategorie III 20,2%) zeigte unsere Studienpopulation eine leichte Zunahme der Kategorie I Läsionen, sowie eine leichte Abnahme der Kategorie III Läsionen im Vergleich zu anderen Studien [2]. Hierfür ließ sich jedoch kein Trend über die Jahre hinweg erkennen, der diese Entwicklung aufgrund intensiver Aufklärungsaktionen und aktiver Suche nach BUD Verdachtsfällen hätte erklären können.

In unserer Studienpopulation konnte bei 99% der Patienten die Dauer des Auftretens der ersten Symptome bis zur Vorstellung des Patienten in einer medizinischen Einrichtung (engl.: duration of disease) erhoben werden. Diese betrug im Durchschnitt 18 Wochen, wobei andere Studien divergierende Angaben der durchschnittlichen duration of disease von 6 bis hin zu 37 Wochen beschrieben [33, 77]. Während eine andere Studie schilderte, dass eine längere duration of disease im Zusammenhang mit dem Auftreten von BUD Läsionen der Kategorie III steht, konnte dies für unsere Studienpopulation nicht signifikant bewiesen werden [68].

Die Lokalisationen der BUD Läsion befand sich zu 78,5% an den Extremitäten, mit einer Verteilung von 38,5% an der oberen und 40,0% an der unteren Extremität. Diese Aufteilung, deckte sich mit verschiedenen den Angaben aus der Literatur [2, 4, 63-66].

5.1.2. Analyse der therapeutischen Maßnahmen

Die Therapie der Patienten (n=199) erfolgte zu 43 % im BUD Referenzkrankenhaus CHR-Tsévié. Vor allem Patienten mit Läsionen der Kategorie III und teilweise auch Kategorie II wurden dort aufgenommen und meist über den kompletten Therapiezeitraum (56 Tage) hospitalisiert. Insgesamt erhielten 96,9% der Studienpopulation die komplette antimykobakterielle Medikation in der Kombination Rifampicin oral und Streptomycin intramuskulär. Bei einer Patientin wurde die Therapie aufgrund einer Schwangerschaft und den potentiellen Nebenwirkungen auf das Kind nicht sofort nach Diagnosestellung begonnen, sondern erst nach der Geburt. Die Möglichkeit eines alternativen Therapieschemas, mit Clarithromycin oral anstatt Streptomycin intramuskulär war dem behandelnden Personal bis dato nicht bekannt [113].

Vor Einführung der antibiotischen Therapie lagen die Operationsraten bei BUD Patienten bei über 90%, im Laufe der Jahre war diese Rate rückläufig [65, 77, 110]. Bei 27,1 % der 199 BUD Patienten in Togo wurde aufgrund der klinischen Präsentation der BUD Läsion die Indikation für eine Operation gestellt. Diese umfassten vor allem Exzisionen und Hauttransplantationen mittels Spalthauttransplantaten und Mesh-Grafts.

Während bisher aus anderen Ländern keine Daten zu der Durchführung, Dauer und Übungen der Physiotherapie vorliegen, wurden diese im Rahmen unserer Studie, so fern aufgrund der mangelnden Dokumentation möglich, erhoben und ausgewertet [111]. Aus unserer Studienpopulation erhielten 73,4% der Patienten eine Physiotherapie, welche im Durchschnitt 123 Sitzungen umfasste.

Diverse Autoren berichten, dass die BUD Läsionen von mehr als 90% der Patienten, die mit einer antimykobakteriellen Therapie (RS8, RS4/RC4, RS2/RC6) behandelt wurden, innerhalb von 12 Monaten ausheilten [85-87]. Die genauen Daten der Dauer bis zur Abheilung der BUD Läsion (engl.: time to heal) unterschieden sich jedoch in den verschiedenen Studien. So berichtete Ninhuis et al. von einer

mittleren time to heal für Läsionen der Kategorie I von 18 Wochen und von 30 Wochen für Kategorie II und III Läsionen [86]. Während Sarfo et al. für ulzerative Läsionen einen Median der time to heal von 12 Wochen (Ulzera Kategorie I: 12 Wochen, Kategorie II: 11 Wochen und Kategorie III: 15,5 Wochen) angab [85]. Philipps beschrieb für Patienten, welche mit RS8 therapiert wurden, eine mittlere Heilungsdauer von 14 Wochen [87]. Die time to heal unserer Studienpopulation für verschiedene Kategorien der BUD Läsionen lagen in den Referenzbereichen dieser Studien. Bei Patienten der Kategorie I zeigte sich ein Median der time to heal von 15 Wochen, bei Patienten der Kategorie II von 21 Wochen, und bei Patienten mit Läsionen der Kategorie III von 35 Wochen. Eine time to heal > 25 Wochen korrelierte signifikant mit Läsionen der Kategorie III ($P<0,01$) und Operationen ($P<0,01$). Insgesamt zeigten bis zu 2/3 der Patienten eine Heilung der Läsionen in einem Zeitrahmen von 25 Wochen, welches sich mit den Ergebnissen unserer Datenerhebung deckte [86, 87, 114].

Eine Limitation der Bewegungsausmaße (engl.: Limitationen Movement, LOM) zum Zeitpunkt der Entlassung der BUD Patienten zeigte keinen Unterschied zwischen dem Gesamtkollektiv ($n=199$) und dem Follow-up Kollektiv. Jedoch war eine LOM signifikant mit dem Auftreten von Bewegungsdefiziten assoziiert.

5.2. Drop-Out Patienten

Eine Schwachstelle der Studie liegt darin, dass fast 35,5% der Studienpopulation nicht im Rahmen des Follow-ups nachuntersucht werden konnten, da die Patienten entweder verzogen (95,7%) oder verstorben waren (4,3%). Bei 24 der verzogenen Patienten konnte der neue Wohnort eruiert werden, hierbei zeigte sich, dass die Patienten entweder ins Ausland wie Ghana, Benin oder die Elfenbeinküste auswanderten, oder in größere Städte wie Tsévié oder Lomé verzogen. Die Entfernung des ursprünglichen Wohnortes zum CHR-Tsévié spielte als Einflussfaktor auf das Drop-Out keine Rolle, da die ursprünglichen Wohnorte der Drop-Out Patienten sogar signifikant näher an dem BUD Referenzzentrum lagen, als die des Follow-up Kollektivs ($P<0,03$).

Anhand der vorliegenden Patientenakten und BU 01 Formulars (siehe Anhang Abb.: 18, Seite 66) waren 60 Drop-out Patienten (85,7% [von diesen ohne LOM 96,7%]) zum Zeitpunkt der Entlassung komplett geheilt. Prozentual divergiert die Anzahl der Drop-out Patienten mit LOM nicht mit denen mit LOM des Follow-up Kollektivs, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die Anzahl der im Follow-up Kollektiv detektierten Bewegungsdefizite repräsentativ ist. Allerdings konnten die Drop-out Patienten nicht auf die Entstehung langfristiger oder die Verschlechterung bereits bestehender Bewegungsdefizite untersucht werden. Zu erwähnen ist zudem, dass einem Drop-Out Patienten, aufgrund eines sehr fortgeschrittenen BUD Stadiums sein rechter Unterarm amputiert werden musste (Abb.: 5.3., Seite 8). Ob eine Stigmatisierung seines Umfeldes, oder der Verlust seines Arbeitsplatzes aufgrund der Amputation dazu führten, dass er sein Heimatdorf verließ und nach Lomé verzog, war

leider nicht zu eruieren [69]. Um in Zukunft die Anzahl der Drop-outs verringern, die mit hoher Wahrscheinlichkeit in mobilen Populationen, wie der togoischen eintreten werden, sind standardisierte Follow-up Untersuchungen zu festgelegten Zeitpunkten nach Entlassung der Patienten sinnvoll.

5.3. Therapieergebnisse des Follow-up Kollektivs

5.3.1. Sekundäre Läsionen

Im Rahmen der Nachuntersuchung wurden keine BUD Rezidive diagnostiziert. Dies geht einher mit den Ergebnissen anderer Studien, in welchen von einer sehr niedrigen Anzahl von lediglich bis zu 2% [88], bis hin zu keinen Rezidiven berichtet wurde [85-87]. Paradoxe Reaktionen, in Form von Vergrößerungen der Läsionen oder dem Auftreten neuer Läsionen unter antimykobakterieller Therapie, wurden für einzelne Patienten oder größere Patientenkollektive beschrieben [89, 91, 93]. Wie bereits in einer anderen Veröffentlichung publiziert [89] zeigte ein Patient aus unserer Studienpopulation eine verspätete paradoxe Reaktion, 10 Monate nach dem Ende der antimykobakteriellen Therapie. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung zeigte dieser Patient komplett verheilte primäre und sekundäre Läsionen und wurde daher nicht als Patient mit Komplikationen geführt.

Fünf Patienten des Nachuntersuchungskollektivs (n=129) zeigten sekundäre Läsionen, die ebenfalls mit verspäteten paradoxen Reaktionen in Verbindung gebracht werden könnten. Diese Aussage ist jedoch rein spekulativ, da die Patienten keine Angaben zum genauen Zeitpunkt des Auftretens der Läsion, sowie den Verlauf dieser Läsionen machen konnten. Aus zwei dieser Läsionen konnte *Staphylococcus aureus* isoliert und nachgewiesen werden, einer dieser MRSA. Obwohl dies den ersten Nachweis eines MRSA aus Togo darstellte, war dieses Ergebnis nicht als sonderlich überraschend zu werten, da in den Nachbarländern Ghana und Benin erst vor kurzem hohe Kolonisationsraten von BUD Läsionen mit *S. aureus* und ebenfalls MRSA gezeigt wurden [82, 83, 115]. Der togoische MRSA Patient wurde daraufhin, den aktuellen Leitlinien folgend, mit Vancomycin antibiotisch therapiert. Unter Antibiose, sowie regelmäßigem Verbandswechseln und Wundkontrollen heilte die Wunde komplikationslos ab. Bei den anderen Patienten blieb die Ätiologie der sekundären Läsionen ungeklärt. Allgemein zeigte sich jedoch, dass die Wunden seit geraumer Zeit bestanden und von altem, meist stark verschmutztem Verbandsmaterial bedeckt waren. Trotzdem wurden diese Wunden erst durch das aktive Aufsuchen der Patienten, im Rahmen des Follow-up, medizinisch ausgebildeten Personen gezeigt. Daraufhin wurde mit einer regelmäßigen Wundversorgung und Verbandswechseln begonnen, welche zu einem problemlosen Abheilen der Wunden führte. Hierbei zeigte sich, dass in Togo

regelmäßige Nachuntersuchungen der BUD Patienten, auch in Hinblick auf die Identifikation solcher Wundinfektionen, bis dato, fehlen. Zudem mangelt es an der Aufklärung der Bevölkerung, dass diese Wunden ebenfalls ambulant versorgt werden können und dies keine finanzielle Belastung der Patienten darstellt. Ein Konzept für eine standardisierte Probenabnahme zur Diagnosestellung, sowie einer adäquaten, auch antibiotischen, Therapie superinfizierter BUD Läsionen fehlt ebenfalls.

5.3.2. Bewegungsdefizite

Seit der Einführung der antibiotischen Therapie wurden diverse Arbeiten zu der Häufigkeit des Auftretens von Bewegungsdefiziten, bei größtenteils laborbestätigten Patienten aus Ghana, Benin und aus der demokratischen Republik Kongo erstellt [25, 75, 76, 77, 110]. Diese zeigten Raten von Bewegungsdefiziten unter verschiedenen Therapieschemata (operativ und teilweise ergänzend antibiotisch 2003-2005 und antibiotisch und ggf. ergänzend operativ 2004-2009) von 27% und 33,3% [25, 75]. Während eine erst kürzlich veröffentlichte Studie aus Benin bei über 1000 BUD Patienten, welche von 2005-2011 mit antibiotischer Therapie und wenn nötig operativ versorgt wurden, bei 22% der Patienten ein Jahr nach Therapieende permanente Bewegungsdefizite erhob [76]. In unserem Follow-up Kollektiv war die Prozentzahl von Patienten mit Bewegungsdefiziten mit 11,6% deutlich geringer [25, 75-77]. Während bisher keine einheitliche Definition für die Einteilung der Schweregrade eines Bewegungsdefizites vorlag, etablierten wir die operative Definition von Bewegungsdefiziten Typ I (ohne subjektive Beeinträchtigung im Alltag) und Bewegungsdefiziten Typ II (mit subjektiver Beeinträchtigung im Alltag). Dies wird einem direkten Vergleich unserer Daten mit denen aus anderen Studien möglicherweise nicht vollständig gerecht. Von 15 Patienten (11,6%) mit permanenten Bewegungsdefiziten, waren 66,7% der Bewegungsdefizite als Typ II mit andauernden subjektiven Beeinträchtigungen alltäglicher Aktivitäten einzustufen.

Seit dem Jahr 2000 wurden in verschiedenen Studien Risikofaktoren für die Entstehung von Bewegungsdefiziten diskutiert. So galten die Lokalisation über Gelenken, Läsionen an den Extremitäten, des Kopfes/Nackens und Läsionen >15cm als wichtige Risikofaktoren [25, 69, 74, 75, 77, 111, 116]. Vor kurzem wurde von Vincent et al. [76] die Definition eines „Severe Buruli Ulcer“ postuliert, welcher Ödeme, Osteomyelitis, multiple Läsionen, Läsionen >15cm und eine Time to Heal >107 Tagen umfasst. Anhand der erhobenen Daten des togoischen Follow-up Kollektivs ließen sich ebenfalls verschiedene Risikofaktoren für die Entstehung von Bewegungsdefiziten ableiten. In der Analyse zeigte sich, dass Ödeme, Kategorie III Ulzera, eine Time to Heal >180 Tage, sowie LOMs zum Zeitpunkt der Entlassung signifikant mit dem Auftreten von Bewegungsdefiziten assoziiert waren. Zudem zeigten 4 Patienten bereits bei Aufnahme multiple Läsionen. Diese waren jedoch nicht mit dem vermehrten Auftreten von Bewegungsdefiziten, wie von Vincent et al. beschrieben, assoziiert [76].

Zu erwähnen ist außerdem, dass die Probenabnahme nur bei einem Patienten aus zwei Läsionsorten erfolgte, während die Diagnose multipler BUD Läsionen bei den anderen Patienten rein klinisch gestellt wurde. Diesbezüglich lässt sich diskutieren, ob zukünftig ebenfalls aus den weiteren BUD verdächtigen Lokalisationsorten Proben für die PCR entnommen werden sollten, um die Multifokalität labordiagnostisch zu verifizieren.

Des Weiteren zeigte eine Hospitalisierung im CHR-Tsévié, sowie eine Physiotherapie, welche sowohl im CHR-Tsévié als auch ambulant bzw. in den USPs durchgeführt wurde, eine signifikante Assoziation mit Bewegungsdefiziten. Dies konnte dadurch erklärt werden, dass 73% der Patienten mit Läsionen der Kategorie III im CHR-Tsévié therapiert wurden und 89% dieser Patienten so schwer erkrankt waren, dass eine operative Versorgung von Nöten war. 57% der Patienten, die ihre Physiotherapie im CHR-Tsévié und im Anschluss in den nächstgelegenen USPs bzw. zuhause erhielten, zeigten ebenfalls initial deutlich fortgeschrittene BUD Läsionen der Kategorie III.

In Anlehnung an die Definition eines „Severe Buruli Ulcer“ von Vincent et al. identifizierten wir die Patienten mit einem erhöhten Risiko für Bewegungsdefizite und empfehlen diese Kriterien in die Versorgungsstrategien der BUD Patienten in Togo einfließen zu lassen. Vor allem Patienten, welche sich initial mit einem Ödem und Ulzera der Kategorie III vorstellen, sollten engmaschig überwacht werden, da die Gefahr einer Vergrößerung der Läsion und sekundärer Ulzerationen besteht [76, 90]. Zudem empfehlen wir, Patienten mit Gelenkbeteiligung ebenfalls zu den Risikopatienten für Bewegungsdefizite zu zählen, auch wenn unsere Analyse der Daten keine signifikante Korrelation zeigte. Mehrere andere Autoren beschrieben, dass Gelenkbeteiligungen als signifikante Risikofaktoren für das Auftreten von Bewegungsdefiziten zu zählen sind [25, 69, 74, 111]. In den Unterlagen der togoischen BUD Patienten wurde nur teilweise eine Gelenkbeteiligung dokumentiert. Falls sich die Läsionen im Laufe der Behandlung vergrößerten oder es im Laufe der Therapie zu einer späteren Gelenkbeteiligung kam, wurde dies meist nicht dokumentiert. Dies kann als Grund dafür gesehen werden, warum sich bei unserer Analyse keine signifikante Korrelation nachweisen ließ.

Bei 3 Patienten fielen im Rahmen der Nachuntersuchung weitere Bewegungsdefizite an anderen Lokalisationen als des Manifestationsortes der BUD auf. Um eine Differenzierung zwischen Folgen der BUD und anderen Ursachen dieser Bewegungsdefizite vorzunehmen, wurden die Patienten detailliert untersucht und es wurden, wenn indiziert, Röntgenbilder der betroffenen Gelenke angefertigt. Hierbei zeigten sich Genesen anderer Ursachen wie alte Frakturen und ankylotische Gelenke.

5.3.3. Wundversorgung

Eine vor kurzem veröffentlichte Studie zeigt die Bedeutung der sachgerechten Wundversorgung von BUD Läsionen bei der Prävention von Bewegungsdefiziten (engl.: prevention of disability, POD) [117]. Diese sollte in regelmäßigen Abständen, durch entsprechend geschultes Personal durchgeführt werden. Obwohl die meisten BUD Patienten mit schwerwiegenden Läsionen bereits im CHR-Tsévié hospitalisiert wurden, sollte dies als allgemeingültige Regel etabliert werden. Nur so können ein optimales Wundmanagement und regelmäßige Verlaufskontrollen und deren Dokumentation gewährleistet werden. Eine adäquate Wundversorgung umfasst die tägliche Reinigung der Wunden mit Kochsalzlösung, bei ausgeprägter Exsudation zweimal täglich, Entfernung des nekrotischen Gewebes, sowie die Verwendung von Vaseline-, Lipokolloid- oder Hydrokolloidverbänden, um ein Austrocknen der Wunde zu verhindern [117, 118]. Zusätzlich sollten die „POD related essential health interventions“, wie von der WHO zur Prävention von Bewegungsdefiziten bereits empfohlen, tatsächlich durchgeführt werden [73]. Um eine korrekte Durchführung dieser Maßnahmen zu gewährleisten sollten die Mitarbeiter des CHR-Tséviés, sowie die CLTs, ICPs und Physiotherapeuten weitere Schulungen in diesem Bereich erhalten.

5.3.4. Dokumentation und Datenmanagement

Diese Studie bot des Weiteren die Gelegenheit, die Dokumentation sämtlicher Daten der BUD Patienten zu überprüfen. Hier zeigte sich, dass die klinische, epidemiologische und die Dokumentation der Therapie anhand der BU-01-BU-03 Formulare zum Großteil vollständig ausgefüllt waren. Die Einschränkung der Bewegungsausmaße (LOM) wurde jedoch nicht zuverlässig bei Aufnahme und bei Entlassung der Patienten dokumentiert. Ebenso wenig wurde der weitere Verlauf der Erkrankung, wie z.B. die Zunahme des Größenausmaßes der Läsionen, progrediente Bewegungsdefizite, spätere Gelenkbeteiligungen oder das Auftreten von klinischen Entzündungszeichen dokumentiert. Daher mangelt es an validen Daten, um retrospektiv den Einfluss dieser Faktoren auf die weitere Entwicklung und Progredienz von Bewegungsdefiziten zu analysieren. Zudem macht uns dies unmöglich, die Prävalenz und den Verlauf von paradoxen Reaktionen zu erheben.

Für über 60% der Patienten, die laut Aussagen der behandelnden Mitarbeiter eine Physiotherapie erhielten, lag keine schriftliche Dokumentation vor. Zudem mangelte es ebenfalls an Behandlungsprotokollen, welche die Ziele der Physiotherapie, die Art der Übungen, die Häufigkeit und den dadurch erzielten Erfolg dokumentierten. Aufgrund dieser Fakten, sowie aufgrund der mangelnden Dokumentation der initialen Bewegungsdefizite, konnten keine tragfähigen Aussagen über die Effektivität oder den Nutzen der Physiotherapie in Bezug auf Prävention und klinischen Fortschritt von BUD Läsionen getroffen werden.

In Bezug auf die Indikationsstellung für eine operative Versorgung der BUD Läsion, den gewählten Zeitpunkt der Operation, die angewandte Operationstechnik, die Häufigkeit und Notwendigkeit von Revisionen, existierten keine Unterlagen. Es ließen sich lediglich fragmentarisch durch handgeschriebene Notizzettel, oder durch Interviews mit dem PF und dem verantwortlichen Operateur, Informationen diesbezüglich erheben. Zudem war die Aussage, dass trotz Operationsindikation diese Operation nicht durchgeführt werden konnte, da es andere dringlichere Fälle gab, über einen Zeitraum von mehreren Monaten schwer nachvollziehbar. Zwischenzeitlich kam es bei einem Einzelfall zu einer Abheilung der BUD Läsion unter massiver Bildung von Kontrakturen und Entwicklung eines Bewegungsdefizits Typ II.

5.4. Empfehlungen

In Anbetracht der Ergebnisse dieser Studie ist eine Optimierung der Verfahren, welche die Therapie der BUD Patienten in Togo begleiten, oder dieser folgen, dringend empfohlen. Dies betrifft vor allem die Verbesserung der Dokumentation, die Etablierung standardisierter Assessments und Guidelines, sowie Schulungen des behandelnden Personals.

So wäre es förderlich Schulungen im Bereich der adäquaten Wundversorgung von BUD durchzuführen. Zudem könnte das behandelnde Personal bei dieser Gelegenheit ebenfalls über neue Entwicklungen in der antimykobakteriellen Therapie, wie alternative Antibiotika z.B. zur Therapie schwangerer BUD Patientinnen, geschult werden.

Außerdem sollte eine Verbesserung der klinischen Kontrolle des BUD Verlaufs durch regelmäßige Visiten und Dokumentation der erhobenen Befunde mittels konsequenter Führung von Patientenakten erfolgen, die z.B. in Form von elektronischen Pflege- und Behandlungsprotokollen über Smartphone und/oder PC bzw. Laptop geführt werden können und in denen regelmäßig die Dokumentation der Größe der Läsion (ggf. mit Fotodokumentation) sowie der Umfang des Bewegungsdefizits notiert wird. So könnten in Zukunft Therapieverzögerungen vermieden und rascher auf das Auftreten von Komplikationen, wie progredienter Bewegungsdefizite, mittels intensiver Physiotherapie, gegebenenfalls unter ausreichender Analgesie, reagiert werden.

Des Weiteren ist anzuraten, die Visiten des PF mit dem Chirurgen des CHR-Tsévié ebenfalls zu dokumentieren, damit auch retrospektiv die Indikationsstellung und der Zeitpunkt der Operation nachvollziehbar und analysierbar wäre. Dies würde eine weitere Evaluation und Aussprache von Empfehlungen in Bezug auf die operative Versorgung der BUD Patienten ermöglichen.

Um die Physiotherapie weiter zu standardisieren und im Verlauf valide Aussagen über deren Effektivität treffen zu können, wäre es hilfreich jeden Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme auch von einem Physiotherapeuten aufnehmen und in Hinblick auf Bewegungsdefizite untersuchen zu lassen. Daraufhin könnte dieser die Indikation zur Physiotherapie stellen, den Ablauf, sowie das für den

Patienten passende Therapieschema planen, welches im weiteren Verlauf ebenfalls dokumentiert werden sollte.

Für den Zeitpunkt der Entlassung ist dem PF des CHR-Tsévié und den CLTs der USPs nahezulegen, bei jedem Patienten ein standardisiertes Assessment durchzuführen, um über eine Entlassung und oder darauffolgende ambulante therapeutische Maßnahmen, wie eine weitergehende Wundversorgung und Verbandswechsel, zu entscheiden. Hierbei müsste nochmals das Bewegungsdefizit des Patienten evaluiert werden und ggf. eine künftige ambulante Physiotherapie in das individuelle Therapiepaket übernommen werden. Dies sollte in einem Therapieplan definiert und festgehalten werden, welcher regelmäßig durch den PF/ die CLTs zu überprüfen ist.

Generell ist anzuraten, alle BUD Patienten bis zu der kompletten Abheilung der Wunde regelmäßig nachzuuntersuchen und den Verband zu wechseln, sodass bei dem Auftreten eventueller Komplikationen, wie bakteriellen Superinfektionen, rascher reagiert und diese adäquat versorgt werden können. Darüber hinaus wäre es von Nutzen in Kooperation mit dem INH standardisierte Guidelines für die Probenabnahme und Therapieschema für den klinischen Verdacht bakterieller Superinfektionen der BUD Wunden zu entwerfen und im klinischen Alltag zu etablieren. Nach der Abheilung der Läsionen wäre es förderlich einmal jährlich für einen Zeitraum von 5 Jahren weitere Follow-ups durchzuführen, um zwei weitere Risikofaktoren für Bewegungsdefizite, wie eine verlängerte time to heal, oder späte paradoxe Reaktionen zu detektieren und darauf reagieren zu können. Regelmäßiges Feedback über die Ausführung der Therapiemaßnahmen und Resultate der Follow-ups an das PNLUB sind hierbei notwendig, um die Transparenz des Systems zu erhöhen und eine weitere Evaluation und Verbesserung der Therapiemaßnahmen der BUD Patienten in Togo zu ermöglichen.

6. Folgestudie und Ausblick

Die Ergebnisse dieser Studie wurden mit den ausgesprochenen Empfehlungen an das nationale BUD Programm PNLUB, sowie an die DAHW-T übergeben. Von Seiten der DAHW-T besteht großes Interesse und Bereitschaft, die aufgeführten Empfehlungen so schnell wie möglich in den Therapieablauf einzubinden und entsprechende Schulungen zu initiieren. Das PNLUB arbeitet vor allem an der Implementierung eines standardisierten Physiotherapieprogrammes und der Ausbildung von Physiotherapeuten.

Eine weitere Follow-up Studie, die die Ergebnisse der Therapie der togoischen BUD Patienten nach der Implementierung der vorgeschlagenen Ansätze analysiert, ist für die nächsten Jahre in Planung.

7. Zusammenfassung

Die Buruli Ulkus Erkrankung (engl.: Buruli ulcer disease, BUD) ist eine durch das *Mycobacterium ulcerans* verursachte Infektionskrankheit der Haut und des subkutanen Fettgewebes, welche im Verlauf zu großen Ulzerationen führt. Bei bis zu 25% der Patienten verursachen diese aufgrund von ausgedehnter Narbenbildung und Kontrakturen schwere Bewegungsdefizite. Die Therapie von BUD besteht heute primär aus einer standardisierten antimykobakteriellen Kombinationstherapie mit Rifampicin und Streptomycin, welche gegebenenfalls von operativen Maßnahmen wie Exzisionen und Hauttransplantationen, sowie präventiven Maßnahmen in Bezug auf Bewegungsdefizite, wie Physiotherapie, begleitet ist. Der aktuellen Studienlage entsprechend werden nur noch vereinzelt BUD Rezidive diagnostiziert, allerdings wird häufig das Auftreten von paradoxen Reaktionen und Bewegungsdefiziten beschrieben.

Bereits im Jahr 2007 wurde in Togo mit Aufklärungsaktionen der Bevölkerung sowie der systematischen Therapie von BUD Patienten begonnen. Jedoch lagen bis zum heutigen Tag keine Daten bezüglich der erzielten Therapieergebnisse vor. Um diese zu analysieren und Empfehlungen für die zukünftige BUD Therapie zu unterbreiten, wurde eine klinische Follow-up Studie initiiert. Diese hatte zum Ziel sämtliche therapielevanten Daten von 199 BUD Patienten auszuwerten und die Patienten mindestens 6 Monate nach Beendigung der antimykobakteriellen Therapie zu befragen und zu untersuchen. Im Rahmen des Follow-ups konnten 129 Patienten nachuntersucht werden. Hierbei zeigte sich, dass die Läsionen von 84,5% der BUD Patienten folgenlos abgeheilt waren, während 3,9% der Patienten sekundäre Läsionen und 11,6% der Patienten Bewegungsdefizite zeigten. Anhand der Daten ließen sich verschiedene Risikofaktoren für die Entstehung von Bewegungsdefiziten analysieren. Eine signifikante Assoziation mit dem Auftreten von Bewegungsdefiziten zeigten Ödeme, Kategorie III Ulzera, eine time to heal >180 Tage, sowie eine Entlassung mit bereits bestehenden Bewegungsdefiziten. Die kritische Überprüfung und Analyse aller BUD bezogener Dokumentationen deckte einige Defizite auf. Aufgrund dieser Erkenntnisse wird eine kontinuierliche Schulung des medizinischen Personals in Bezug auf die medikamentöse Therapie und Wundversorgung, sowie eine Standardisierung der regelmäßigen Visiten der Patienten, eine verbesserte Dokumentation der Befunde, eine Erstellung von Therapieplänen unter Einbindung der Chirurgen und Physiotherapeuten, sowie regelmäßige Nachsorgen empfohlen. Zudem sollte ein besonderes Augenmerk auf die Patienten mit bekannten Risikofaktoren gelegt werden, um bereits zum frühestmöglichen Zeitpunkt mit einer Prävention von Bewegungsdefiziten anhand der WHO-Guidelines zu beginnen. So kann in Zukunft eine Verbesserung der Therapieergebnisse und eine weitere detailliertere Evaluation der Versorgung der BUD Patienten in Togo angestrebt werden.

8. Literaturverzeichnis

1. Beissner M, Herbinger KH, Bretzel G, et al. (2010) *Laboratory diagnosis of Buruli ulcer disease*. Future Microbiol. 5(3): 363-70.
2. WHO (2015) Buruli ulcer: Fact sheet N°199. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
3. WHO (2010) *Annual Meeting on Buruli Ulcer, 22-24 March 2010*. Summary Report TAG Meeting 2010. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
4. WHO (2012) *Treatment of M. ulcerans Disease: Guidance for Health Workers*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
5. WHO (2009) *Buruli ulcer: first programme review meeting for west Africa--summary report*. Wkly Epidemiol Rec. 84(6): 43-8. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
6. Walsh DS, Portaels F, Meyers WM, et al. (2011) *Buruli ulcer: Advances in understanding Mycobacterium ulcerans infection*. Dermatologic clinics. 29(1): 1-8.
7. WHO (2009) *Neglected tropical diseases, hidden successes, emerging opportunities*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
8. WHO (2010) *Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases: first WHO report on neglected tropical diseases*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
9. Walsh DS, Portaels F, Meyers WM, et al. (2010) *Recent advances in leprosy and Buruli ulcer (Mycobacterium ulcerans infection)*. Curr Opin Infect Dis. 23(5): 445-55.
10. Stienstra Y, Dijkstra PU, Van Wezel MJ, et al. (2005) *Reliability and validity of the Buruli ulcer functional limitation score questionnaire*. Am J Trop Med Hyg. Apr;72(4):449-52.
11. Amofah G, Bonsu F, Tetteh C, et al. (2002) *Buruli ulcer in Ghana: results of a national case search*. Emerg Infect Dis. Feb;8(2):167-70.
12. Kibadi K (2005) *Mycobacterium ulcerans disease (Buruli ulcer): surgical treatment of 102 cases in the Democratic Republic of Congo*. Med Trop Nov;65(5): 444-8.
13. Asiedu K, Etuaful S (1998) *socioeconomic implications of Buruli ulcer in Ghana: a three-year review*. Am J Trop Med Hyg. Dec;59:1015-22w.
14. WHO (2008) Buruli ulcer: progress report, 2004-2008. Wkly Epidemiol Rec. 83: 145–156. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
15. Converse PJ, Nuermberger EL, Almeida DV, et al. (2011) *Treating Mycobacterium ulcerans disease (Buruli ulcer): from surgery to antibiotics, is the pill mightier than the knife?*. Future Microbiol. Oct;6(10):1185-98.
16. WHO (2009), *Cotonou Declaration on Buruli Ulcer*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
17. WHO (2004) Buruli ulcer disease. Mycobacterium ulcerans infection. Wkly Epidemiol Rec. 79 (No. 15): 145-149. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
18. Barker DJ (1971) *Buruli disease in a district of Uganda*. J Trop Med Hyg. 74(12): 260-4.
19. Johnson PD, Stinear T, Small PL, et al. (2005) *Buruli ulcer (M. ulcerans infection): new insights, new hope for disease control*. PLoS Med. Apr;2(4):e108.
20. WHO (2014) *The history of GBUI*, accessed 25.04.2014: <http://www.who.int/buruli/gbui/en/#>
21. Portaels F, Aguiar J, Debacker M, et al. (2002) *Prophylactic effect of mycobacterium bovis BCG vaccination against osteomyelitis in children with Mycobacterium ulcerans disease (Buruli Ulcer)*. Clin Diagn Lab Immunol. Nov;9(6):1389-91.
22. Herbinger KH, Beissner M, Huber K, et al. (2010) *Efficiency of Fine Needle Aspiration Compared with other Sampling Techniques for the Laboratory Diagnosis of Buruli Ulcer Disease*. J Clin Microbiol. Oct;48(10): 3732-4.
23. Van der Graaf WT, Scherprier RW, Van der Werf TS, et al. (1999) *Buruli ulcer (Mycobacterium ulcerans infection); report from the International Congress in Yamoussoukro, Ivory Coast*. Ned Tijdschr Geneesk. Feb 6;143(6):312-6.

24. WHO (2004) *Resolution WHA57.1 Surveillance and control of Mycobacterium ulcerans disease (Buruli ulcer)*. In: *Fifty-seventh World Health Assembly, Geneva, 17–22 May 2004*. Resolutions and decisions. (WHA57/2004/REC/1):1–2. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
25. Schunk M, Thompson W, Klutse E, et al. (2009) *Outcome of patients with buruli ulcer after surgical treatment with or without antimycobacterial treatment in Ghana*. *Am J Trop Med Hyg.* 81(1): 75-81.
26. Debacker M, Aguiar J, Steunou C, et al. (2004) *Mycobacterium ulcerans Disease (Buruli Ulcer) in Rural Hospital, Southern Benin, 1997-2001*. *Emerging Infectious Diseases*, vol. 10(8): 194-200.
27. « Politique Nationale de Lutte contre L'Ulcère de Buruli ». Ministère de la Santé, République Togolaise, Lomé 2007; 18.
28. "Plan Stratégique de Lutte contre L'Ulcère de Buruli, 2008–2012". Ministère de la Santé, République Togolaise, Lomé 2007; 18.
29. Johnson RC, Makoutodé M, Sopoh GE, et al. (2005) *Buruli ulcer distribution in Benin*. *Emerg Infect Dis.* 11(3): 500-1.
30. Merritt RW, Walker ED, Small PL, et al. (2010) Ecology and transmission of Buruli ulcer disease: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* Dec 14;4(12):e911.
31. Fyfe JA, Lavender CJ, Handasyde KA, et al. (2010) *A major role for mammals in the ecology of Mycobacterium ulcerans*. *PLoS Negl Trop Dis.* Aug 10;4(8):e791
32. Bratschi M, Bolz M, Minyem JC, et al., *Geographic Distribution, Age Pattern and Sites of Lesions in a Chort of Buruli Ulcer Patients from the Mapé Basin of Cameroon*. *PLoS Negl Trop Dis.* 7(6):e2252.
33. Agbenorku P, Donwi IK, Kuadzi P, et al. (2012) *Buruli Ulcer: Treatment Challenges at Three Centres in Ghana*. *J Trop Med.* 371915.
34. Sopoh GE, Barogui YT, Johnson RC, et al. (2010) *Family relationship, water contact and occurrence of Buruli ulcer in Benin*. *PLoS Negl Trop Dis.* 4(7):e746.
35. Duker AA, Portaels F, Hale M, et al. (2006) *Pathways of Mycobacterium ulcerans infection: a review*. *Environ Int.* May;32(4):567-73.
36. Wansbrough-Jones M, Phillips R (2006) *Buruli ulcer: emerging from obscurity*. *Lancet.* Jun 3;367(9525):1849-58.
37. Walsh DS, Portaels F, Meyers WM, et al. (2008) *Buruli ulcer (Mycobacterium ulcerans infection)*. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* Oct;102(10):969-78.
38. Debacker M, Portaels F, Aguiar J, et al. (2006) *Risk factors for Buruli ulcer, Benin*. *Emerg Infect Dis.* Sep;12(9):1325-31.
39. Jenkin GA, Smith M, Fairley M, et al. (2002) *Acute, oedematous Mycobacterium ulcerans infection in a farmer from far north Queensland*. *Med J Aust.* 176(4): 180-1.
40. Alferink M, van der Werf TS, Sopoh GE, et al. (2013) *Perceptions on the effectiveness of treatment and the timeline of Buruli ulcer influence pre-hospital delay reported by healthy individuals*. *PLoS Negl Trop Dis.* 7(1):e2014.
41. WHO (2001) *Diagnosis of Mycobacterium ulcerans disease*. A manual for health care providers, Vol. 1. 2001, Geneva, Switzerland: World Health Organization.
42. WHO (2014) *Laboratory Diagnosis of Buruli Ulcer: a manual for health care providers* Geneva, Switzerland: World Health Organization.
43. Marsollier L, Stinear T, Aubry J, et al. (2004) *Aquatic plants stimulate the growth of and biofilm formation by Mycobacterium ulcerans in axenic culture and harbor these bacteria in the environment*. *Appl Environ Microbiol.* Feb;70(2):1097-103.
44. Marsollier L, Séverin T, Aubry J, et al. (2004) *Aquatic snails, passive hosts of Mycobacterium ulcerans*. *Appl Environ Microbiol.* Oct;70(10):6296-8.
45. Marsollier L, Robert R, Aubry J, et al. (2002) *Aquatic insects as a vector for Mycobacterium ulcerans*. *Appl Environ Microbiol.* Sep;68(9):4623-8.
46. Benbow ME, Williamson H, Kimbirauskas R, et al. (2008) *Aquatic invertebrates as unlikely vectors of Buruli ulcer disease*. *Emerg Infect Dis.* Aug;14(8):1247-54.

47. Johnson PD, Azuolas J, Lavender CJ, et al. (2007) *Mycobacterium ulcerans* in mosquitoes captured during outbreak of Buruli ulcer, southeastern Australia. *Emerg Infect Dis.* Nov;13(11):1653-60.
48. Jacobsen KH, Padgett JJ (2010) Risk factors for *Mycobacterium ulcerans* infection. *Int J Infect Dis.* Aug;14(8):e677-81.
49. Stinear T, Ross BC, Davies JK, et al. (1999) Identification and characterization of IS2404 and IS2606 : two distinct repeated sequences for detection of *Mycobacterium ulcerans* by PCR. *J Clin Microbiol.*;37(4):1018–1023.
50. Van der Werf TS, Stienstra Y (2013) *Buruli ulcer (Mycobacterium ulcerans infection)*. UpToDate, abgerufen am 15.06.2014: <http://www.uptodate.com/contents/buruli-ulcer-mycobacterium-ulcerans-infection>
51. Phillips R, Sarfo FS, Guenin-Macé L, et al. (2009) Immunosuppressive signature of cutaneous *Mycobacterium ulcerans* infection in the peripheral blood of patients with buruli ulcer disease. *J Infect Dis.* Dec 1;200(11):1675-84.
52. Kaser M, Rondini S, Naegeli M, et al. (2007) Evolution of two distinct phylogenetic lineages of the emerging human pathogen *Mycobacterium ulcerans*. *BMC evolutionary biology.* 7: 177.
53. Silva MT, Portaels F, Pedrosa J, et al. (2009) Pathogenetic mechanisms of the intracellular parasite *Mycobacterium ulcerans* leading to Buruli ulcer. *Lancet Infect Dis.* 9(11): 699-710.
54. Boulkroun S, Guenin-Macé L, Thoulouze MI, et al. (2010) Mycolactone suppresses T cell responsiveness by altering both early signaling and posttranslational events. *J Immunol.* Feb 1;184(3):1436-44.
55. Torrado E, Fraga AG, Logarinho E, et al. (2010) IFN-gamma-dependent activation of macrophages during experimental infections by *Mycobacterium ulcerans* is impaired by the toxin mycolactone. *J Immunol.* Jan 15;184(2):947-55.
56. Stragier P, Ablordey A, Durnez L, et al., (2007) VNTR analysis differentiates *Mycobacterium ulcerans* and IS2404 positive mycobacteria. *Systematic and applied microbiology.* 30(7): 525-30.
57. Bretzel G, Siegmund V, Nitschke J, et al. (2007) A stepwise approach to the laboratory diagnosis of Buruli ulcer disease. *Trop Med Int Health.* 12(1): 89-96.
58. Radford AJ (2009) The surgical management of lesions of ulcerans infections due to *Mycobacterium ulcerans*, revisited. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* Oct;103(10):981-4.
59. Herbing KH, Adjei O, Awua-Boateng NY, et al. (2009) Comparative study of the sensitivity of different diagnostic methods for the laboratory diagnosis of Buruli ulcer disease. *Clin Infect Dis.* 48(8): 1055-64.
60. Bretzel G, Huber KL, Kobara B, et al. (2011) Laboratory confirmation of Buruli ulcer disease in Togo, 2007–2010. *PLoS Negl Trop Dis* 5(7): e1228.
61. WHO (2007) Summary report of the WHO annual meeting on Buruli ulcer, 2–4 April 2007 and Report of the Technical Advisory Group (TAG) meeting, 5 April. Abgerufen am 13.06.2014: http://www.who.int/buruli/events/Report_2007_meeting_FINAL.pdf?ua=1
62. Kanga JM, Kacou ED (2001) Epidemiological aspects of Buruli ulcer in Cote d'Ivoire: results of a national survey. *Bull Soc Pathol Exot.* 94(1): 46-51.
63. Beissner M, Awua-Boateng NY, Thompson W, et al. (2010) A genotypic approach for detection, identification, and characterization of drug resistance in *Mycobacterium ulcerans* in clinical samples and isolates from Ghana. *Am J Trop Med Hyg.* 83(5): 1059-65.
64. Van der Werf TS, Stinear T, Stienstra Y, et al. (2003) Mycolactones and *Mycobacterium ulcerans* disease. *Lancet.* 362(9389): 1062-4.
65. Phanzu DM, Mahema RL, Suykerbuyk P, et al. (2011) *Mycobacterium ulcerans* infection (Buruli ulcer) on the face: a comparative analysis of 13 clinically suspected cases from the Democratic Republic of Congo. *Am J Trop Med Hyg.* 85(6):1100-5.
66. Stienstra Y, Dijkstra PU, Guedenon A, et al. (2004) Development of a questionnaire assessing Buruli ulcer-induced functional limitation. *Am J Trop Med Hyg.* 70 (3): 318–322.

67. Aujoulat I, Johnson C, Zinsou C, et al. (2003) *Psychosocial aspects of health seeking behaviours of patients with Buruli ulcer in southern Benin*. Trop Med Int Health. Aug;8(8):750-9.
68. Ackumey MM, Gyapong M, Pappoe M, et al. (2012) Socio-cultural determinants of timely and delayed treatment of Buruli ulcer: Implications for disease control. Infect Dis Poverty. 2(1):6.
69. Stienstra Y, van Roest MH, van Wezel MJ, et al. (2005) *Factors associated with functional limitations and subsequent employment or schooling in Buruli ulcer patients*. Trop Med Int Health. 10(12):1251–7.
70. Phanzu DM, Bafende EA, Imposo BB, et al. (2010) *Undertreated negrotizing fasciitis masquerading as ulcerated edematous Mycobacterium ulcerans infection (Buruli ulcer)*. Am J Trop Med Hyg. Mar;82(3):478-81.
71. Debacker M, Aguiar J, Steunou C, et al. (2005) *Buruli Ulcer Recurrence, Benin*. Emerg Infect Dis. 11(4):584-589.
72. Bretzel G, Siegmund V, Nitschke J, et al. (2006) *External quality assurance for the laboratory diagnosis of Buruli ulcer disease in Ghana*. Trop Med Int Health. 11(11): 1688-93.
73. WHO (2006) *Buruli Ulcer: Prevention of Disability (POD)*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
74. Ellen DE, Stienstra Y, Teelken MA, et al. (2003) *Assessment of functional limitations caused by Mycobacterium ulcerans infection: towards a Buruli ulcer functional limitation score*. Trop Med Int Health. 8(1):90-6.
75. Agbenorku P, Edusei A, Agbenorku M, et al. (2012) *Buruli Ulcer Induced Disability in Ghana: A Study at Apromase in the Ashanti-Region*. Plastic Surgery Int. Article ID 752749.
76. Vincent QB, Ardant MF, Adeye A, et al. *Clinical epidemiology of laboratory-confirmed Buruli ulcer in Benin: a cohort study*. Lancet Glob Health. 2014; 2(7):e442-e430.
77. Phanzu DM, Suykerbuyk P, Imposo DB, et al. (2011) *Effect of a control project on clinical profiles and outcomes in buruli ulcer: a before/after study in Bas-Congo, Democratic Republic of Congo*. PLoS Negl Trop Dis. 5(12):e1402.
78. Renzaho AM, Woods PV, Ackumey MM, et al. (2007) *Community-based study on knowledge, attitude and practice on the mode of transmission, prevention and treatment of the Buruli ulcer in Ga West District, Ghana*. Trop Med Int Health. 12(3):445-58.
79. Stienstra Y, Van Der Graaf WTA, Asamoah K, et al. (2002) *Beliefs and attitudes toward Buruli Ulcer in Ghana*. Am J Trop Med Hyg. 2002;67(2):207-213.
80. Grietens KP, Toomer E, Um Boock A, et al. (2012) *What Role Do Traditional Beliefs Play in Treatment Seeking and Delay for Buruli Ulcer Disease?*. PLoS Negl Trop Dis. 7(5): e36954.
81. Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique (2009), *Stratégie de Coopération de l'OMS avec les Pays, 2009-2013*. Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique, Brazzaville, République du Congo
82. Barogui Y, Klis S, Bankolé HS, et al. (2013) *Towards Rational Use of Antibiotics for Suspected Secondary Infections in Buruli Ulcer Patients*. PLoS Negl Trop Dis. 7(1) : e2010.
83. Yeboah-Manu D, Kpeli GS, Ruf MT, et al. (2013) *Secondary bacterial infections of buruli ulcer lesions before and after chemotherapy with streptomycin and rifampicin*, PLoS Negl Trop Dis. 2;7(5):e2191.
84. Beissner M, Symank D, Phillips RO, et al. (2012) *Detection of viable Mycobacterium ulcerans in clinical samples by a novel combined 16S rRNA reverse transcriptase/IS2404 real-time qPCR assay*, PLoS Negl Trop Dis. 6(8):e1756.
85. Sarfo FS, Philips R, Asiedu K, et al. (2010) *Clinical Efficacy of Combination of Rifampin and Streptomycin for Treatment of Mycobacterium ulcerans Disease*. Antimicrob. Agents Chemother. 54(9): 3678–3685.
86. Nienhuis WA, Stienstra Y, Thompson WA, et al. (2010) *Antimicrobial treatment for early, limited Mycobacterium ulcerans infection: a randomised controlled trial*. Lancet. Feb 20;375(9715):664-72.
87. Philips R, Sarfo F, Abass MK, et al. (2014) *Clinical and Bacteriological Efficacy of Rifampin-Streptomycin Combination for Two Weeks followed by Rifampin and Clarithromycin for Six*

- Weeks for Treatment of Mycobacterium ulcerans Disease*. Antimicrob. Agents Chemother. 58(2): 1161.
88. Kibadi K, Boelaert M, Fraga AG, et al. (2010) *Response to Treatment in a Prospective Cohort of Patients with Large Ulcerated Lesions Suspected to Be Buruli Ulcer (Mycobacterium ulcerans Disease)*. PLoS Negl Trop Dis. 4(7): e736. doi:10.1371/journal.pntd.0000736.
89. Beissner M, Piten E, Maman I, et al. (2012) *Spontaneous Clearance of a Secondary Buruli Ulcer Lesion Emerging Ten Months after Completions of Chemotherapy-A Case Report from Togo*. PLoS Negl Trop Dis. 6(7): e1747.
90. Nienhuis WA, Stienstra Y, Abass KM, et al. (2011) *Paradoxical Responses After Start of Antimicrobial Treatment in Mycobacterium ulcerans Infection*. Clin Infect Dis. Doi: 10.1093/cid/cir856.
91. O'Brien D, Robson ME, Callan PP, et al. (2009) *"Paradoxical" immune-mediated reactions to Mycobacterium ulcerans during antibiotic treatment: a result of treatment success, not failure*. Med J Aust. Nov 16;191(10):564-6.
92. O'Brien DP, Walton A, Hughes AJ, et al. (2013) *Risk factors for recurrent Mycobacterium ulcerans disease after exclusive surgical treatment in an Australian cohort*. Med J Aust. 198(8): 436-439.
93. Ruf MT, Chauty A, Adeye A, et al. (2011) *Secondary Buruli ulcer skin lesions emerging several months after completion of chemotherapy: paradoxical reaction or evidence for immune protection?*. PLoS Negl Trop Dis. 5(8): e1252.
94. Hotez PJ, Kamath A (2009) *Neglected tropical diseases in sub-saharan Africa: review of their prevalence, distribution, and disease burden*. PLoS Negl Trop Dis. Aug 25;3(8):e412.
95. Ahorlu CK, Koka E, Yeboah-Manu D, et al. (2013) *Enhancing Buruli ulcer control in Ghana through social interventions: a case study from the Obom sub-district*. BMC Public Health. 22;13:59.
96. Saka B, Landoh DE, Kobara B, et al. (2013) *Profile on Buruli ulcer treated at the National Reference Centre of Togo: a study of 119 cases*. Bull Soc Pathol Exot 106:32-36.
97. Sizaïre V, Nackers F, Comte E, et al. (2006) *Mycobacterium ulcerans infection: control, diagnosis, and treatment*. Lancet Infect Dis. 6(5): 288-96.
98. Teelken MA, Stienstra Y, Ellen DE, et al. (2003) *Buruli ulcer: differences in treatment outcome between two centres in Ghana*. Acta Trop 88(1): 51-56.
99. Junghanss T, Um Boock A, Vogel M, et al. (2009) *Phase change material for thermotherapy of Buruli ulcer: a prospective observational single centre proof-of-principle trial*. PLoS Negl Trop Dis. 3(2): e380.
100. WHO (2008) *Buruli Ulcer: Prevention of Disability in Buruli ulcer: basic rehabilitation. Practical Field Guide*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
101. WHO Regional Office Africa. *Buruli Ulcer Elimination*. abgerufen am 28.05.2014: <http://www.afro.who.int/en/clusters-a-programmes/dpc/neglected-tropical-diseases/programme-components/buruli-ulcer-elimination.html>
102. « Plan Stratégique PNLUB-LP 2011-2015 ». Ministère de la Santé, République Togolaise, Lomé.
103. Songné B., Abete B., Scotte M., et al. (2001) *Buruli ulcer in Togo: 21 cases*. Presse Med 30: 533.
104. Plan National de développement sanitaire du Togo 2012-2015, Ministère de la Santé du Togo. Accessed 20.10.2014: http://www.who.int/fctc/reporting/party_reports/togo_annex3_national_health_development_plan_2012_2015.pdf.
105. James K, Attipou KK, James YE, et al. (2003) *Buruli ulcer in Togo: a hospital study*. Sante. 13(1): 43-7.
106. Beissner M, Huber KL, Badziklou K, et al. (2013) *Implementation of a National Reference Laboratory for Buruli Ulcer Disease in Togo*. PLoS Negl Trop Dis. 7(1): e2011.

107. Handicap International (2009) *La Prévention des Incapacités, Manuel de référence pour la rééducation en kinésithérapie des personnes après des lésions cutanées importantes (brûlure, ulcère de Buruli..)* Handicap International: BP 8621; Lomé, Togo.
108. Meyers WM, Tignokpa N, Priuli GB, et al. (1996) *Mycobacterium ulcerans infection (Buruli ulcer): first reported patients in Togo*. Br J Dermatol 134:1116–1121.
109. WHO (2004) Buruli ulcer disease. Mycobacterium ulcerans infection: an overview of reported cases globally. Weekly Epidemiological Record, vol.79, No. 20: 194-200. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
110. Phanzu D, Suykerbuyk P, Saunderson P, et al. (2013) *Burden of Mycobacterium ulcerans disease (Buruli ulcer) and the underreporting ratio in the territory of Songololo, Democratic Republic of Congo*. PLoS Negl Trop Dis. Dec 5;7(12):e2563.
111. Barogui Y, Johnson RC, van der Werf TS, et al. (2009) *Functional limitations after surgical or antibiotic treatment for Buruli ulcer in Benin*. Am J Trop Med Hyg. 81(1):82-7.
112. Soucie JM, Wang C, Forsyth A, et al. (2010) Range of motion measurements: reference values and a database for comparison studies. Haemophilia e-pub Nov. 11, 2010. accessed 28.08.2015: <http://www.cdc.gov/ncbddd/jointROM/>.
113. Dossou AD, Sopoh GE, Johnson CR, et al. (2008) *Management of Mycobacterium ulcerans infection in a pregnant woman in Benin using rifampicin and clarithromycin*. Med J Aust. 3;189(9):532-3.
114. Phillips RO, Phanzu DM, Beissner M, et al. (2015) *Effectiveness of Routine BCG Vaccination on Buruli Ulcer Disease: A Case-Control Study in the Democratic Republic of Congo, Ghana and Togo*. PLoS Negl Trop Dis. 9(1): e3457. doi:10.1371/journal.pntd.0003457.
115. Amissah NA, Glasner C, Ablordey A, et al. (2015) *Genetic Diversity of Staphylococcus aureus in Buruli Ulcer*. PLoS Negl Trop Dis. 9(2): e0003421. doi:10.1371/journal.pntd.0003421.
116. Agbenorku P (2011) *Multicenter Study of Buruli Ulcer Disabilities in the Head and Neck Region*. Plast Surg Int. Vol.2011, Article ID 647418.
117. Velding K, Klis SA, Abass KM, et al. (2014) Wound Care in Buruli Ulcer Disease in Ghana and Benin. Am J Trop Med Hyg. 91(2): 313-318.
118. WHO (2010) Data Wound and lymphoedema management. WHO/HTM/NTD/GBUI/2010.1 ISBN 978 92 4 159913 9. Geneva, Switzerland: World Health Organization.

9. Danksagung

Herrn Prof. Dr. Thomas Löscher danke ich sehr herzlich für die Übernahme meiner Betreuung sowie für die Freiräume, die er mir ließ. Zudem möchte ich mich für seine immerwährende Gesprächsbereitschaft, seine Unterstützung und das Teilen seiner fachlichen Kompetenzen bedanken.

Frau Prof. Dr. Gisela Bretzel danke ich für die Bereitstellung des hochinteressanten Dissertationsthemas sowie für die Ermöglichung der Aufenthalte in Togo.

Bei Herrn Dr. Nitschke bedanke ich mich herzlich für seine Unterstützung, sowohl in Togo als Experte für die „Feld-Arbeit“, als auch in Deutschland sowie für seine motivierende Art und seinen guten Zuspruch.

Herrn Dr. Marcus Beissner danke ich für seine Ratschläge bei inhaltlichen und methodischen Fragestellungen sowie für sein Engagement bei der Erstellung des Papers.

Herrn Franz Wiedemann der DAHW-T danke ich für seine herausragende Unterstützung bei der Durchführung des Projekts in Togo und die Bereitstellung der logistischen Strukturen. Außerdem möchte ich mich für die herzliche Aufnahme in Lomé bedanken.

Dem gesamten Team des Buruli-Referenzzentrums des CHR-Tsévié, hierbei vor allem Herrn Ebekalisai Piten und Herrn Victor möchte ich für ihren Einsatz, für die kollegiale Zusammenarbeit und für ihren großen Erfahrungsschatz im Umgang mit BUD Patienten, den sie mit mir teilten, danken!

Herrn PD. Dr. Herbinger danke ich für seine Heranführung an die Statistik und seine Hilfestellungen bei statistischen Fragen.

Herrn Jonathan Schock möchte ich für seine prompte und kompetente Unterstützung im Bereich der Statistik danken.

Allen Mitarbeitern der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der LMU, des INH und der DAHW-T möchte ich für die freundliche Aufnahme, Ratschläge, den kollegiale Umgang und ihre exzellente Arbeit danken. Malkin Bauer danke ich besonders für ihr tatkräftiges und herzliches Entgegenkommen sowie ihren unterstützenden Beistand.

Frau Dr. Kristina Huber, als „Vorgängerin“, danke ich recht herzlich für ihre zahlreichen Tipps!

Meinen Freunden danke ich für ihre offenen Ohren, aufmunternden Worte, ihre Nachsicht sowie ihre allzeit vorhandene Unterstützung und Ablenkung.

Meinen Eltern und Großeltern danke ich von ganzem Herzen für all das, was diesem hier vorausging und die Grundlage schuf. Vielen Dank für den jederzeit vorhandenen Rückhalt und Notfallkoffer.

Für den 24h-Support, das Teilen von Ressourcen und den Glauben in mich, mehr als danke!

10. Curriculum Vitae

11. Anhang

11.1. Übersichtskarte Togo



Quelle: Ian Macky (2014) Pat.com, portable atlas. http://images.google.de/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Ffian.macky.net%2Fpat%2Fmap%2Ftg%2Ftg_blu.gif&imgrefurl=http%3A%2F%2Ffian.macky.net%2Fpat%2Fmap%2Ftg%2Ftg.html&h=975&w=860&tbnid=yaOIMGORfLBysM%3A&docid=2fwz_G3R9MhyGM&ei=2GK8Vo3LA-L6ATI4p74AQ&tbn=isch&iact=rc&uact=3&dur=987&page=4&start=76&ndsp=29&ved=0ahUKEwiNI_XZwO_KAhXsJZoKHUixBx8QrQMIqlwWAA. abgerufen am 11.02.2015

11.2. Material für die Mikroskopie

Material	Hersteller
Karbolfuchsin-Lösung	*
Methylen Blau-Lösung	*
Schwefelsäure 20 % (H ₂ SO ₄)	*
Ethanol 95%	*
destilliertes Wasser	Roth, Karlsruhe, Deutschland
Immersionsöl	*
Objektträger	Meade Instrument Europe, Rhede, Deutschland
Trocknungsgestell	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Einmalhandschuhe, nicht steril	Kimberly-Clark, Koblenz, Deutschland
Mikroskop	Carls Zeiss, Göttingen, Deutschland

Tabelle 7: Material für die Mikroskopie

*= verschiedene Hersteller

11.3. Material für die Trockenreagenz-PCR

Material	Hersteller
PuReTaq Ready-To-Go PCR Beads	Amersham Pharmacia Biotech, Freiburg, Deutschland
Lyophilisierte Primer MU5 & MU6	Thermo, Dreieich, Deutschland
Destilliertes Wasser (DNase frei)	Roth, Karlsruhe, Deutschland
Pipetten (0,1-10 µl, 2-20 µl, 20-100 µl, 100-1000 µl)	Gilson, Bad Camberg, Deutschland & Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Pipettenspitzen (10 µl, 20 µl, 100 µl, 1000 µl)	Kisker Biotech, Steinfurt, Deutschland
Tubes (1,5 ml, 2 ml)	Kisker Biotech
DNase-free reaction tubes 0,2 ml containing 10µM lyophilised primers MU5 and MU6	TIB Molbiol, Berlin, Deutschland
Arbeitsbank	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Einmalhandschuhe, nicht steril	Kimberly-Clark, Koblenz, Deutschland
Zentrifuge	Heraeus Instruments, Osterode, Deutschland
Vortex	neoLab, Heidelberg, Deutschland
Thermocycler	Biometra, Göttingen, Deutschland

Tabelle 8: Material für die Trockenreagenz-PCR

11.4. Material für die Agarose-Gelelektrophorese

Material	Hersteller
Agarose	AppliChem, Darmstadt, Deutschland
10x TBE buffer	Roth, Karlsruhe, Germany
GelRedTM	Biotium, Hayward, USA
10x loading dye Bluejuice	Invitrogen, Karlsruhe, Deutschland
DNA ladder, 100 bp	Invitrogen
Handschuhe (Safe Skin Nitrile)	Kiberly-Clark, Koblenz, Deutschland
Pipettes (0,1-10 µl, 2-20 µl)	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Pipettenspitzen, Safe Seal Tips (10 µl, 20 µl)	Kisker Biotech, Steinfurt, Deutschland
Reaktionsgefäße 1,5 ml,	Kisker Biotech
Arbeitsbank	Eppendorf
Erlenmeyer Kolben	*
wasserfester Stift	*
UV Transilluminator	UniEquip, Martinsried, Deutschland
Gel-Kammer	PeqLab, Erlangen, Deutschland
Mikrowelle	Privileg, Hamburg, Deutschland

Tabelle 9: Material für die Agarose-Gelelektrophorese

* = verschiedene Hersteller

11.5. Formular „Genehmigung der Ethikkommission Nr. 1“

MINISTÈRE DE LA SANTÉ
CABINET
DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ
DIRECTION DES PHARMACIES LABORATOIRES
ET ÉQUIPEMENTS TECHNIQUES
COMITÉ DE BIOÉTHIQUE POUR
LA RECHERCHE EN SANTÉ (CBRS)

PROJET : « Identification et développement de vaccins-candidats pour la maladie de l'ulcère de Buruli (BURULIVAC) »

PROMOTEUR : DAHW-TOGO

STRUCTURE DE MISE EN ŒUVRE : INH, CHR, Tchévi, CHP, Sotraboua

COORDINATION (Investigateur Principal) : Dr BANLA KERE Ahiba, Pharmacienne biologiste, Directrice de l'INH

RESPONSABLE SCIENTIFIQUE : Pr BRETZEL Gladis, microbiologiste, spécialiste des maladies tropicales

Investigateurs associés/Évaluateurs :

- Dr BADZIKLOU Kossi, INH
- Dr KANASSOUA Kokou, CHR Tchévi
- Dr AMEKUSE Kossi, conseiller médical de la DAHW
- Dr KOBARA Basile, Coordinateur PNLIU-LP
- Mme ABOUZI-HEMOU Solange, Ingénieur des travaux biologiques
- Pr FLEISCHER Bernhard, médecin
- Dr Jorg NITSCHKE, chirurgien
- Dr Marc JACOBSEN, biologiste
- Dr Birte KRETSCHMER, immunologiste
- Dr Dorit MAOZ, médecin
- Dr Marcus BEISSNER, médecin

CERTIFICAT DE CONFORMITÉ A L'AVIS N° 14/2010/CBRS du 14 octobre 2010

La Présidente du CBRS, soussignée, certifie que le promoteur du projet « Identification et développement de vaccins-candidats pour la maladie de l'ulcère de Buruli (BURULIVAC) » s'est conformé aux recommandations de l'avis du CBRS n° 14/2010/CBRS du 14 octobre 2010.

En conséquence, le protocole sur « Identification et développement de vaccins-candidats pour la maladie de l'ulcère de Buruli (BURULIVAC) » peut être exécuté au Togo dans le strict respect du contenu de la version corrigée de janvier 2011 dudit protocole après autorisation du ministre de la santé.

Le CBRS mettra sur pied une équipe de suivi de l'exécution de ce protocole.


Fait à Lomé, le 12 janvier 2011

Le Rapporteur : *A. ALEZA*
Mr. ALEZA Mazabala

La Présidente : *M. DAVID*
Pr. Mireille DAVID

Abb. 21.1.: Genehmigung der Ethikkommission Nr. 1

11.6. Formular „Genehmigung der Ethikkommission Nr. 2“

<p>MINISTRE DE LA SANTE DIRECTION GENERALE DE LA SANTE DIRECTION DES SOINS DE SANTE PRIMAIRES PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE L'ULCERE DE BURULI LA LEPRE ET LE PLAN</p> <p>N° 11.2013/MS/DGSD/SSP/PNUB/LP BP : 386, Lomé - Tél Fax : 22 21 60 22 Email : pnub@vsn.tg</p>	<p>REPUBLIQUE TOGOLAISE Travail-Liberte-Patrie</p> <p>Lomé, le 18 janvier 2013 DAHW - CAS OFFICE</p> <p>21/05/13 43</p> <p>ARRIVEE OBSERVATIONS</p> <p>Le Coordinateur du Programme National de lutte contre l'Ulcer de Buruli, la Lèpre et le Plan.</p>	<p>Veuillez agréer, Monsieur le Représentant l'expression de mes salutations distinguées.</p> <p>Le Coordinateur,  Dr. Yvonne KOBARA</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Au
Représentant de DAHW au Togo

Monsieur le Représentant,

Faisant suite à votre courrier N°007/2013/DAHW du 17 janvier 2013, le Programme National de Lutte contre l'Ulcer de Buruli, la Lèpre et le Plan (PNLUB-LP) autorise la DAHW-Togo et les partenaires à exécuter le projet d'étude de suivi des patients Buruli à partir de 2007 (Follow-up). Le projet consiste à revoir la situation sanitaire en général des patients après leur prise en charge depuis, de diagnostiquer s'il ya des récurrences et en cas de rechute des les orienter vers une prise en charge par le programme Buruli. Egalement, un suivi au niveau de leur handicap sera effectué. En cas de récurrence, des échantillons seront pris selon le programme indiqué sur la fiche de suivi pour un diagnostic bactériologique en général et pour le diagnostic spécifique concernant la maladie du Buruli. Ces échantillons seront envoyés pour analyse à l'INH et au CHR-Tsévie.


Il est autorisé d'utiliser les résultats sous forme anonyme pour des publications (revue scientifique, OMS, etc. . .)

Les patients suspects sont informés sur tous les aspects du projet et signent le consentement avant tout prélèvement.

Le consentement écrit du patient est une condition préalable pour l'acceptation et l'analyse d'échantillons de diagnostic, ainsi que toute publication des résultats.

Abb. 21.2.: Genehmigung der Ethikkommission Nr. 2

11.7. Einverständniserklärung der Patienten



PNLUB-LP
MINISTRE DE LA SANTÉ
PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE
L'ULCÈRE DE BURULLI, LEPRÉ ET PAIN

**CONSENTEMENT POUR LA PERSONNE AU SUIVI DE MALADES
TRAITÉE D'UN ULCÈRE BURULI**

FEUILLE D'INFORMATION

INFORMATIONS GÉNÉRALES

TITRE DE LA RECHERCHE
« Suivi des Malades de l'Ulcer de BURULI »


NOMS ET AFFILIATIONS DES CHERCHEURS IMPLIQUÉS :
Dr Basile KOBARA (PNLUB-LP)
Dr Jörg NITSCHKE (DAHW Togo)
Mr. Franz Xaver WIEDEMANN (DAHW Togo)
Mme Cecile ROY (Handicap International Togo)
Dr Marcus BEISSNER (LMU)
Mme Nathalie Arens (LMU)
Dr Gisela Bretzel (LMU)

OBJECTIFS DE LA RECHERCHE
La Maladie d'UB avec les symptômes cliniques, Œdème, Plaque, Nodule, et surtout l'ulcère est traitée avec succès chez la plupart des patients par une thérapie antibiotique. Cependant ils restent des malades qu'il faudrait soumettre à une intervention chirurgicale suite au régime antibiotique prescrit initialement. Cette opération va compléter le traitement par l'enlèvement du tissu du bord de l'ulcère qui est incapable de se cicatriser. Après il persiste souvent une grande plaie propre qu'on va couvrir par une greffe, une transplantation de la peau, laquelle définitivement est la dernière intervention. Si après la plaie se cicatrise alors la maladie est guérie.

Malheureusement il y a des malades qui ne viennent pour être pris en charge que lorsque l'ulcère est chronique et s'est agrandi. Dans ces cas l'inflammation pourrait déjà affectée le tissu sous-jacent qui se réécrit et s'endurcit. Par conséquent, une limitation grave des fonctions d'une articulation peut se développer ce qui est difficile à réduire. Ces malades seront guéris de leur maladie d'UB mais pourront éventuellement entraîner des handicaps.

Il existe des cas rares de malades avec un mouvement gravement délimité au niveau des articulations avoisinantes associé d'une contracture fixe par exemple une contracture déformante du poignet ainsi que du coude. Dans ce cas le chirurgien serait obligé d'envisager une amputation. Après cette intervention qui va aboutir à un handicap restant très grave du malade on serait également forcé de faire construire une prothèse appropriée pour que le malade puisse être mieux intégré dans la vie sociale.

1



PNLUB-LP
MINISTRE DE LA SANTÉ
PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE
L'ULCÈRE DE BURULLI, LEPRÉ ET PAIN

Une greffe au niveau d'une articulation peut aussi entraîner plus tard une perte de mobilisation par rétrécissement de la peau transplantée. Cette situation défavorable pourrait être améliorée par une intervention chirurgicale limitée avec une méthode plastique.

Les malades guéris de la maladie d'UB après un traitement normalement pour 2 à 3 mois pourraient toutefois souffrir d'une récidive ultérieurement. Il faut la reconnaître plus tôt pour être pris en charge à temps et pour éviter à la longue les séquelles susmentionnées.

PROCEDURE DE LA RECHERCHE
Les personnes traitées d'une UB dans les années 2007 – 2012 seront priées de se présenter au niveau de leur USP. Il sera procédé à la datation de la maladie avec à la suite un examen physique du malade. S'il n'y a aucun symptôme évident pour une récidive, le patient pourra retourner à la maison.
Dans le cas où on suspecte une récidive, des prélèvements seront effectués dans le cadre de la prise en charge du Programme national :


- 1-2 échantillons par frotti de la plaie et enlever du bord de la plaie.
- Les frottis et les échantillons seront analysés au Laboratoire de L'INH.

Si les résultats sont positifs, le Patient est transféré dans le programme national pour y suivre le diagnostic et le traitement gratuit selon le Protocole approprié.

Les malades handicapés à un degré donné seront examinés et on prendra les mesures de la fonction limitative. En plus on s'assurera du handicap que cela entraîne dans leurs activités quotidiennes.
En cas de besoins, le Programme national dirigera le patient vers les services spécialisés pour une prise en charge adéquate.

AVANTAGES
Depuis 2007 La DAHW ensemble avec le PNLUB-LP s'engage avec succès dans la maîtrise de la Maladie UB. Les dépistages répétés et les sensibilisations ont conduit à augmenter le nombre de malades touchés. La collaboration entre l'Institut Tropical(LMU) de l'université Munich et l'INH ont contribué à l'obtention avec plus de précision des résultats des analyses diagnostiques au Labo.
L'hôpital régional Tsévié fut élevé au rang d'un hôpital de référence de l'UB
Le traitement suit de façon standard les recommandations de L'OMS et les résultats sont excellents.
Depuis le début du Programme UB au Togo jusqu'à aujourd'hui ils manquent encore des dates fiables concernant un suivi des malades à temps régulier. Les données statistiques objectives sur les rechutes de la maladie manquent ainsi que les données sur les malades handicapés et leurs problèmes d'intégration insuffisante dans la vie socio-économique.
Le recensement de ces dates et statistiques, sont perçues dans les pays voisins à fort taux de croissance de l'UB comme un critère clair et non douteux du succès du Programme

2



du Togo. Toutefois dans le cadre du Suivi des malades il serait encore plus important de réaliser les aspects suivants :

- 1.) Le recensement rapide des malades ayant fait des rechutes de la maladie pour qu'ils seraient traités précocement
- 2.) Le suivi des malades ayant des handicaps lourds afin de leur trouver des mesures appropriées pour une réhabilitation adéquate.
- 3.) Etablir un programme de Suivi des malades qui se tiendrait à intervalle régulière à l'avenir.

RISQUES

Ils ne courent aucun risque en se prêtant à l'examen physique.
 En cas d'une rechute les échantillons seront prélevés par les responsables de l'UB bien expérimentés. Très rarement un petit saignement peut survenir comme conséquence de la ponction qui va s'arrêter spontanément sous peu.

CONFIDENTIALITÉ

Le participant à la recherche « Récidive-Rechute » recevra un numéro-code (ID). Celui-ci garanti l'anonymat de la personne suivie et sera utilisé au Labo pour l'identification.
 Le Participant à la Recherche « Incapacité » recevra également son ID pour retenir ses dates personnelles de façon anonyme.
 Toutes les données des personnes suivies seront sauvegardées par voie électronique (base de données).
 Seuls les responsables du Programme (DAH, PNLUB-LP, LMU) y auront accès. Si plus tard les résultats de recherche devaient être publiés dans un journal médico-scientifique, seuls les Numéro-ID seront publiés comme identification anonyme du malade.

PNLUB-LP - LOME - TEL : +228 22 32 36 61
 DAHW - BP2271 - LOME - TEL : +228 22 32 32 30



FORMULAIRE DE CONSENTEMENT
« SUIVI DE MALADES »

Déclaration de la personne procurant le consentement:

Par la présente je confirme avoir expliqué entièrement cette étude à _____ (nom du patient et/ou représentant légal) et avoir donné suffisamment d'informations relatives aux risques et avantages, pour pouvoir prendre une décision informée.

DATE: _____ SIGNATURE: _____

NOM: _____

Déclaration de la personne recevant le consentement:

Par la présente, je confirme d'avoir lu la description de l'étude ou avoir reçu la traduction dans la langue que je comprends. J'en ai discuté aussi avec l'intervieweur avec satisfaction. J'ai compris que ma participation à l'étude est volontaire. Je maîtrise suffisamment les informations sur le but, les méthodes, les risques et les avantages de l'étude pour juger que je veux participer à cette étude. J'ai compris que je pourrais me retirer librement de cette étude à n'importe quel moment. J'ai reçu une copie de ce formulaire de consentement et la feuille d'information additionnelle, pour garder en ma possession. J'ai eu assez de temps pour réfléchir et considérer ma participation à cette étude.

DATE: _____

SIGNATURE/EMPREINTE DIGITALE: _____

Si âgé < 18 ans:

SIGNATURE/EMPREINTE DIGITALE DU REPRESENTANT LEGAL: _____

NOM DU REPRESENTANT LEGAL: _____

Si témoin est illettré durant l'obtention du consentement:



SIGNATURE DU TEMOIN: _____

NOM DU TEMOIN: _____

PNLUB-LP - LOME - TEL : +228 22 32 36 61
 DAHW - BP2271 - LOME - TEL : +228 22 32 32 30

Abbildung 16: Einverständniserklärung der Patienten

11.8. Nachuntersuchungsformular (Follow-up Formular)

BuruliVac- Pays: Togo - Suivi des Malades  

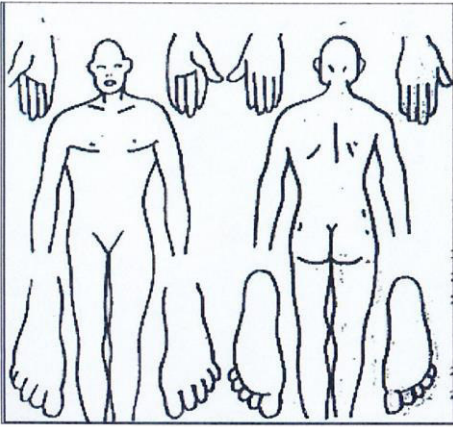
Formulaire du Suivi		Date de visite : 2013 USP	
A: ID du patient		Age actuel ans	
Nom		Prénom	
Village		District	
Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	Cicatrice BCG : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	UB dans la famille : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
Consentement : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>		Formulaires OMS UB01-R : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	

B: Buruli précédent - Présentation clinique			
<input type="checkbox"/> Nodule	<input type="checkbox"/> Papule	<input type="checkbox"/> Plaque	<input type="checkbox"/> Lésion unique
<input type="checkbox"/> Ulcéré	<input type="checkbox"/> Œdème	<input type="checkbox"/> Ostéomyélite	<input type="checkbox"/> Lésions multiples ()
Catégorie : <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III			

C: Traitement			
1^{er} Traitement	RF/STR : <input type="checkbox"/>	Autre : <input type="checkbox"/>	Chirurgie : <input type="checkbox"/>
	Date début du traitement :		Date Fin de traitement :
2^{ème} Traitement	RF/STR : <input type="checkbox"/>	Autre : <input type="checkbox"/>	Chirurgie : <input type="checkbox"/>
	Date début du traitement :		Date Fin de traitement :
Sorti guéri: <input type="checkbox"/>		Sorti non guéri: <input type="checkbox"/>	Quelles séquelles?

D: Résultat		<input type="checkbox"/> Récidive <input type="checkbox"/> Rechute <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui → Document Incapacité	
Suspect Récidive/Rechute :	 semaines	
Suspect Incapacité :		Consultation recommandée dans 4 semaines : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
Durée de la nouvelle maladie :		Laquelle ? <input type="checkbox"/> Traumatisme (1) <input type="checkbox"/> Brûlure (2) <input type="checkbox"/> Autre (3)	
Lésion douteuse : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> Membre inf. (1) <input type="checkbox"/> Membre sup. (2) <input type="checkbox"/> autre Localité (3)	
Lésion intermédiaire : Oui <input type="checkbox"/>			
Lésion multiples :			

S'IL N'YA AUCUNE PATHOLOGIE LIBERER LA PERSONNE EVALUEE

E : Localisation et lésion (Suspect Récidive/Rechute)			
			
Œdème (OE) = 1	Plaque (P) = 2	Nodule (N) = 3	Ulcère (U) = 4
<input type="checkbox"/> Récidive : Même endroit comme précédent			
Localisation			
Membre inf. (a)	Membre sup. (b)	Autres (c)	
Documentation photographique			
<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON			
Date :			
Signature :			

DAHW - Togo

BuruliVac- Pays: Togo - Suivi des Malades



F: Echantillons cliniques suspects rechute- MIC¹ PCR² RNA³ WP6 : ☐ oui ☐ non

A) Nodule, Plaque, Œdème: 1. FNA (tube 300ml CLS) pour PCR 2. FNA (frotti pour ZN-Microscopie) 3. FNA (tube PANTA 500µl) pour PCR (DNA+RNA)	B) Ulcère: 1. Swab(tube 700ml CLS) pour PCR 2. Swab(frotti pour ZN-Microscopie) 3. Swab(tube PANTA 500µl) pour PCR (DNA+RNA)	C) Autres + ulcère chronique (borde cicatrisée) 1. FNA (tube 300ml CLS) pour PCR 2. FNA (frotti pour ZN-Microscopie) 3. FNA (tube PANTA 500µl) pour PCR (DNA+RNA)
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

A Nodule, Plaque, Œdème



Ø du nodule/plaque/.....mm

WP6 (*PCR **MIC *** RNA)

	AAF1* <input type="checkbox"/>	Biopsie punch* <input type="checkbox"/>	Biopsie chirurgicale * <input type="checkbox"/>
	AAF2** <input type="checkbox"/>		
	AAF3*** <input type="checkbox"/>		

B Ulcère



Ø de l'ulcère/..... mm

Catégorie.....

WP6 (*PCR ** MIC ***RNA)

Ecouvillon1* <input type="checkbox"/>	AAF1* <input type="checkbox"/>	Biopsie punch* <input type="checkbox"/>	Biopsie chirurgicale * <input type="checkbox"/>
Ecouvillon2** <input type="checkbox"/>	AAF2** <input type="checkbox"/>		Biopsie chirurgicale** <input type="checkbox"/>
Ecouvillon3*** <input type="checkbox"/>	AAF3*** <input type="checkbox"/>		

C Autres (Ostéomyélite) + ulcère chronique (bord cicatrisé)



WP6 (*PCR **MIC)

Ecouvillon 1 <input type="checkbox"/>		Biopsie chirurgicale * <input type="checkbox"/>
Ecouvillon 2 <input type="checkbox"/>		Biopsie chirurgicale** <input type="checkbox"/>

UB vérifié : ☐ oui ☐ non

DAHW - Togo

BuruliVac- Pays: Togo - Suivi des Malades



DATES ET HISTOIRE DU MALADE		Date de la visite 2013	ID :
Nom :	Prénom :		
USP :	Village :	District :	
Buruli précédent :			
Œdème (1) <input type="checkbox"/>	Plaques (2) <input type="checkbox"/>	Nodule (3) <input type="checkbox"/>	Ulcère (4) <input type="checkbox"/> Catégorie I II III

INCAPACITÉ (INCAP) :			
INCAP. antérieur au traitement précédent/Tsévié :		Oui (1) <input type="checkbox"/>	Non (0) <input type="checkbox"/>
Si oui laquelle ?			
Localisation :	Membre inf. (1) <input type="checkbox"/>	Membre sup. (2) <input type="checkbox"/>	Autres Localisations (3) <input type="checkbox"/>
Développement spontanée sans intervention au cours du traitement :			
		Oui (1) <input type="checkbox"/>	Non (0) <input type="checkbox"/>
Développement lié à l'intervention/Tsévié :		Oui (1) <input type="checkbox"/>	Non (0) <input type="checkbox"/>
Si oui lié à laquelle ?			
Excision (1) <input type="checkbox"/>	Grefe (2) <input type="checkbox"/>	Autres (3) <input type="checkbox"/>	
Multiplés interventions :	Oui (1) <input type="checkbox"/>	Non (0) <input type="checkbox"/>	
Interventions liées à l'UB :	Oui (1) <input type="checkbox"/>	Non (0) <input type="checkbox"/>	
Documentation Photo :	Oui (1) <input type="checkbox"/>	Non (0) <input type="checkbox"/>	

DEFICIT DE MOBILITE		DOCUMENTATION DE L'INCAPACITE : Indiquer comme suivant:	
Au quel niveau ?		Cicatrice +++	Déficit de Mobilité →→ Amputation — — Œdème O
1)			
2)			
Mesurer le déficit articulaire à l'aide du Goniomètre			
1)			
2)			
Le déficit de mobilité est resté :			
<input type="checkbox"/>	Tolérable (1)		
<input type="checkbox"/>	Augmenté (2)		
La personne est gênée :	Oui (1) <input type="checkbox"/> Non (0) <input type="checkbox"/>		
Elle a repris de nouvelles Activités :	Oui (1) <input type="checkbox"/> Non (0) <input type="checkbox"/>		
Les mesures de la cicatrice (cm x cm):	Longueur :	Largeur :	
<p><i>Si le déficit de mobilité de la personne a augmenté et/ou si elle est beaucoup gênée et limitée dans ses activités quotidiennes continuer en détails par : « L'Evaluation des Limitations d'Activité » d'après V. Simonet (tourner svp)</i></p>			

Date :	2013	Signature
--------	------	-----------

DAHW - Togo

BuruliVac- Pays: Togo - Suivi des Malades



EVALUATION DES LIMITATIONS D'ACTIVITES (V.Simonet)

Cotation :	2	oui, la personne éprouve des difficultés dans cette tâche
	1	non, la personne n'éprouve pas de difficultés dans cette tâche
	0	La personne n'effectue habituellement pas cette tâche

TACHES

1)	La personne éprouve-t-elle des difficultés à s'occuper seule des soins la concernant :	
	<u>Description</u>	<u>Cotation</u>
	Pour se laver, soigner son apparence	
	Pour s'habiller	
	Pour utiliser les latrines	
2)	La personne éprouve-t-elle des difficultés à se déplacer :	
	Pour marcher sur de courtes distances à se déplacer seule	
	Pour marcher sur de longues distances	
	Pour marcher sur des surfaces inégales ou en pente	
	Pour se déplacer avec un véhicule	
	Pour courir	
3)	La personne éprouve-t-elle des difficultés dans sa vie domestique	
	Pour faire le marché	
	Pour préparer les repas	
	Pour s'occuper des enfants	
	Pour entretenir le foyer	
4)	La personne éprouve-t-elle des difficultés dans sa vie sociale, professionnelle ou scolaire	
	Pour réaliser ses activités scolaires	
	Pour réaliser ses activités lucratives habituelles	
	Pour participer aux activités de loisir	
	Pour participés aux activités communautaires	

<u>REEDUCATION</u>	Quelles mesures devraient être réalisées ? .		
	RIEN A FAIRE	PHYSIOTHERAPIE	AUTRES INTERVENTION
Déficit de Mobilité	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
Cicatrice	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
Amputation	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>

Date : 2013

Signature

DAHW - Togo

Abbildung 17: Nachuntersuchungsformular Seiten 1-4

11.11. WHO-Formular: UB 03

UB 03

**DEMANDE DE CONFIRMATION EN LABORATOIRE
D'UN CAS D'ULCERE DE BURULI**

I. Informations générales

Nom de l'établissement de soins : _____
 Nom de l'agent de santé ayant fait la demande d'analyse : _____
 Nom du patient : _____ N° de dossier : _____
 Age (ans) : _____ Sexe : ☐ M ☐ F
 Adresse (village ou quartier) : _____ District : _____
 Classification : ☐ Nouveau ☐ Rechute
 Forme clinique : ☐ Nodule (N) ☐ Plaque (Q) ☐ Œdème (E) ☐ Ulcère (U) ☐ Ostéomyélite (O)
 Date du prélèvement : _____
 Type of prélèvement : ☐ Escovillon ☐ Aspiration par aiguille fine (AAF) ☐ Biopsie

II. Raisons de la demande d'analyse de laboratoire

Nature de(s) l'analyse(s) : ☐ ZN ☐ PCR ☐ Culture ☐ Histopathologie

Raisons
☐ Diagnostic d'un nouveau cas
☐ *Suivi d'un patient pendant le traitement antibiotique (_____ semaines de traitement antibiotique)
☐ Diagnostic d'un cas de rechute (date du dernier traitement antibiotique: date ou mois _____)
☐ Suivi d'un patient après le traitement antibiotique

III. Résultats

Examens	ZN	PCR	Culture	Histopathologie
Date : / /				
Date : / /				

Commentaires : _____
 Nom de la personne donnant les résultats : _____
 Nom du laboratoire : _____
 Date : _____

* peut inclure un patient ne répondant pas au traitement comme souhaité

Abbildung 20: WHO-Formular: UB 03

11.12. Patientendaten Formular

TOGO 07

Nom de l'agent de Laboratoire : _____ Date : _____

N° de la Patient : _____

Nom : _____ Prénoms : _____
 Sexe : ☐ M ☐ F ☐ BCC ☐ Autre : _____
 Adresse : _____
 Date de naissance : _____
 Lieu de naissance : _____

C. Présentation Clinique

Nodule : ☐ Plaque : ☐ Ulcère : ☐
 Œdème : ☐ Plaque : ☐
 Date de début : _____
 Durée de maladie : _____
 Maladies : _____

E. Localisation de la lésion

Diagramme du corps humain montrant la localisation de la lésion.

F. Localisation de la lésion

Diagramme du corps humain montrant la localisation de la lésion.

G. Remarques

Abbildung 21: Patientendaten Formular, Togo

11.13. Labordaten Formular

BURULIVAC Country: Togo Suspected BUD case

Laboratory Data Entry Form Date: 201

Use separate form for each "visit" and each lesion (if multiple lesions) per patient!

A: Patient ID Hospital

Family name First name

Village District

Age years Sex ☐ m ☐ f BCG Scar ☐ yes ☐ no

B: Classification ☐ New case ☐ Recurrence

C: Clinical Presentation & Number of lesions

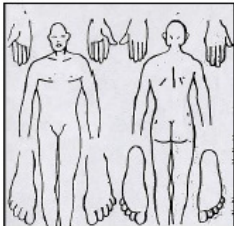
☐ Nodule ☐ Papule ☐ Plaque ☐ Single lesion
☐ Ulcer ☐ Edema ☐ Osteomyelitis or ☐ Multiple lesions ()

D: Visit (Time of sample collection)

☐ pre-treatment (V1) ☐ other: week

E: Duration of Disease day(s) week(s) month(s)

F: Location of the Lesion



Dosage of Rifampicin : mg/d
 Dosage of Streptomycin : g/d
 Dosage of other (name) :
 Treatment Start Date :

(Photographical) documentation:
☐ no ☐ yes, by:

BURULIVAC Country: Togo Suspected BUD case

G: Clinical samples

Nodule, Papule, Plaque, Edema

O of lesion / mm Category

MIC (CHR/NH/DITM) + PCR (NH)* - PCR (NH)** - PCR (DITM)***		
FNA* O	Punch biopsy** O	Tissue surgery** O
FNA*** O	Punch biopsy*** O	Tissue surgery*** O

Ulcer

O of lesion / mm Category

MIC (CHR/NH/DITM)* - MIC (CHR/NH/DITM) + PCR (NH)** - PCR (NH)*** PCR (DITM)****		
Swab* O	FNA** O	Punch biopsy*** O
Swab*** O	FNA**** O	Punch biopsy**** O
Swab**** O		

H: Remarks

Abbildung 22: Labordaten Formular, Togo

11.14. Physiothérapie Dokumentationsbogen („Fiche de Bilan Kine...“)

T/K/194/10/N/DT

FICHE DE BILAN KINE DES PATIENTS ATTEINTS DE L'ULCERE DE BURULI

Bilan effectué le : 12/04/10 par : [Signature]

1. Nom et prénom (s) : [Nom]

2. Sexe : Masculin ☒ Féminin ☐

3. Age :
 De 0 à 15 ans ☐ De 16 à 20 ans ☐ De 21 à 45 ans ☐ De 46 à 60 ans ☐ 60 ans et + ☐

4. Adulte situation matrimoniale :
 Marié ☐ Célibataire ☐ Divorcé (e) ☐ Veuf (ve) ☐ NB : Enfant + moins de 15 ans ☐

5. Adulte situation professionnelle :
 A une activité ☐ Est sans activité ☐ Enfant scolarisé ☐ Est scolarisé ☐ N'est pas scolarisé ☒

6. Adresse : Région : [Région] Préfecture : [Préfecture] Ville ou village : [Ville]

7. Centre de santé :
 Centre de santé ☒ Autre ☐ Médecine traditionnelle ☐ Aucun ☐

1. Attention aux données personnelles (obligatoire)

1.1 Oedème
 1.1.1 Mesure : [Mesure]
 1.1.2 Qualité (cocher) : 1.1.2.1 Dur ☐ 1.1.2.2 Mou ☒

1.2 Plaque
 1.2.1 Taille (cocher) : 1.2.1.1 Moins de 5 cm ☒ 1.2.1.2 De 5 à 15 cm ☐ 1.2.1.3 Plus de 15 cm ☐

1.3 Cicatrice
 1.3.1 Couleur : [Couleur]
 1.3.2 Mobilité : [Mobilité]
 1.3.3 Densité : [Densité]
 1.3.4 Taille : [Taille]
 1.3.5 Adhérence : 1.3.5.1 (pas adhérent) ☐ 1.3.5.2 (partiellement adhérent) ☐ 1.3.5.3 (X) (adhérent) ☒

1.4 Plaque
 1.5 Nodule ☐
 1.6 Déficit de mobilité ☐
 1.7 Amputation ☐
 1.8 Déformation ☐

2. Les données personnelles (obligatoire)

2.1 Sexe : [Sexe]
 2.2 Moment : [Moment]
 2.3 Intensité (cocher) : 2.3.1 De 0 à 1 (pas) ☐ 2.3.2 De 2 à 3 (modéré) ☒ 2.3.3 De 4 à 5 (sévère) ☐

Autres remarques sur les problèmes de mobilité :

3. Bilan fonctionnel

3.1 Tête ☐ 3.2 Tronc ☐ 3.3 Membre inférieur ☐ 3.4 Membre supérieur ☐ 3.5 Membre inférieur et supérieur ☐ 3.6 Membre supérieur et tronc ☐ 3.7 Membre inférieur et tronc ☐

3.8 Tronc et tête ☐ 3.9 Tronc et membre inférieur ☐ 3.10 Tronc et membre supérieur ☐ 3.11 Tête, tronc, et membre inférieur ☐ 3.12 Tête, tronc, et membre supérieur ☐ 3.13 Tête, membre inférieur, et membre supérieur ☐ 3.14 Tronc, membre inférieur, et membre supérieur ☐

Abbildung 23: Physiothérapie Dokumentationsbogen „Fiche de Bilan Kine des Patients atteints de l'Ulcer de Buruli“

11.15. Physiothérapie Dokumentationsbogen („Prévention des Incapacités...“)

T/K/036/08/N/DT N° 4

Prévention des Incapacités liées à l'UB

Formulaire de base

Données sur le bénéficiaire :
 Nom : [Nom] Sexe : [Sexe]
 Age : [Age] Marié(e) ☐ Divorcé(e)/séparé(e) ☐
 Village : [Village] Au foyer ☐ Célibataire ☐
 District : [District] Activité professionnelle ☐ Veuf /veuve ☐
 Province : [Province] Sans activité ☐ A des enfants ☐

1. Informations médicales
 1.1 Date de début de l'affection : [Date]
 1.2 Type de l'affection : [Type]
 1.3 Centre de santé : [Centre]
 1.4 Médecine traditionnelle ☐ Autre ☐

2. Interventions de rééducation et réadaptation
 2.1 Enseignement à la personne et à sa famille des interventions nécessaires pour se prendre en charge soi-même ☐
 2.2 Lutte contre l'oedème ☐
 2.3 Prise en charge des cicatrices ☐
 2.4 Exercices pour le gain de mobilité ☐
 2.5 Correction d'attelles ☐
 2.6 Pose de prothèse : date, lieu : [Date] [Lieu]
 2.7 Moyen auxiliaire pour usage à long terme : type et date de l'obtention : [Type] [Date]

3. Hospitalisation
 3.1 Date d'entrée : [Date] 3.2 Date de sortie : [Date]
 3.3 Date de début : [Date] 3.4 Date de fin : [Date]

4. Evaluation initiale
 Date : [Date] Score de mobilité fonctionnelle : [Score]

5. Evaluation finale
 Date : [Date] Score de mobilité fonctionnelle : [Score]

6. Informations complémentaires
 6.1 Nom du référent pour le centre de référence : [Nom]
 6.2 Nom du référent pour le centre de santé pédiatrique : [Nom]
 6.3 Nom du délégué de santé : [Nom]

Abbildung 24: Physiothérapie Dokumentationsbogen „Prévention des Incapacités liées à l'UB – formulaire base“

11.16. Material und Methoden zum Ausschluss anderer Erreger

11.16.1. Material für die Bakteriologie

Material	Hersteller
Mannitol Salt- Agar (Chapman)	Bio-Rad, München, Deutschland / Oxoid, Wesel, Deutschland
Müller Hinton Agar	Bio-Rad /Oxoid
Kaninchen Plasma	Oxoid, Wesel, Deutschland
Hydrogen Peroxid	*
Gram-Färbung Kit	BD™, Heidelberg, Deutschland
Petri Schälchen 90 mm	*
Hämolyse Tubes	*
Objektträger	*
Öse	*
Distributor of antibiotic discs	*
Wundabstrichtupfer	*
Penicillin G 6µg	Bio-Rad /Oxoid
Oxacillin 1µg	Bio-Rad /Oxoid
Cefoxitin 30µg	Bio-Rad /Oxoid
Gentamycin 15µg	Bio-Rad /Oxoid
Tobramycin 10µg	Bio-Rad /Oxoid
Kanamycin 30µg	Bio-Rad /Oxoid
Chloramphenicol 30µg	Bio-Rad /Oxoid
Erythromycin 15µg	Bio-Rad /Oxoid
Lincomycin 15µg	Bio-Rad /Oxoid
Pristinamycin 15µg	Bio-Rad /Oxoid
Tetracyclin 30µg	Bio-Rad /Oxoid
Minocyclin 30µg	Bio-Rad /Oxoid
Trimethoprim-Sulfomethoxazol 1,25/23,75 µg	Bio-Rad /Oxoid
Pefloxacin 5µg	Bio-Rad /Oxoid
Rifampicin 30µg	Bio-Rad /Oxoid
Öfen (37°C und 45°C)	Memmert, Schwabach, Deutschland
Autoklav	Labtech, Ortenberg, Deutschland
Mikroskop	Olympus, München, Deutschland

Tabelle 10: Material für die Bakteriologie

*= verschiedene Hersteller

11.16.2. Bakteriologische Methoden zum Ausschluss anderer Erreger

Standardisierte bakteriologische Methoden, wie regelmäßig im INH ausgeführt, wurden wie folgt angewendet: Chapman Agar (Mannitol-Salt-Agar [MSA]) und Blut Agar (BioRad, Munich, Germany or Oxoid- Thermo Sientific, Wesel, Germany), sowie Nährboullion wurden mit Wundabstrichen beimpft und daraufhin bei 37°C für 24 Stunden inkubiert. Der MSA Agar wurde auf *Staphylococcus* spp. überprüft, welche gelbliche Kolonien produzieren.

Verdächtige *Staphylococcus* spp. Kolonien wurden mittels Gram-Färbung, Katalase- und Koagulase-Tests mit Kaninchen Plasma bestätigt. Im Falle einer Detektion von *S. aureus* (Koagulase positiven) Stämmen, wurden Antibiotika-Resistenzen mittels der Disc Diffusion Methode nach Kirby-Bauer auf Müller Hinton Agar durchgeführt. [1, 2 s. unten]

1. Schritt: Standardisierte Antibigramm Vorbereitung
2. Schritt: Inkubation bei 37°C für 18 bis 24 Stunden
3. Schritt: Vermessung der Ergebnisse gemäß dem Inhibitionsdiameter
4. Schritt: Interpretation: Der *S. aureus* Stamm zeigt eine Resistenz gegenüber Cefoxitin, wenn der Inhibitionsdiameter <25 mm (R) umfasst. Der *S. aureus* Stamm zeigt eine Sensibilität gegenüber Cefoxitin, wenn der Inhibitionsdiameter >27 mm (S) umfasst. Der *S. aureus* Stamm zeigt eine Resistenz gegenüber Oxacillin, wenn der Inhibitionsdiameter < 20 mm (R) umfasst. Der *S. aureus* Stamm zeigt eine Sensibilität gegenüber Oxacillin, wenn der Inhibitionsdiameter $\geq 20\text{mm}$ (S) umfasst.

Der für das Antibigramm verwendete Müller-Hinton Agar enthielt die 15 folgenden antimikrobiologischen Substanzen: Penicillin G, Oxacillin, Cefoxitin, Gentamycin, Kanamycin, Tobramycin, Chloramphenicol, Erythromycin, Lincomycin, Pristinamycin, Tetracycline, Minocyclin, Trimetoprim-Sulfomethoxazol, Pefloxacin und Rifampicin (BioRad, Munich, Germany oder Oxoid - Thermo Sientific, Wesel, Germany)

S. aureus Stämme wurden als MRSA (Methicillin resistenter *S. aureus*) oder ORSA (Oxacillin-resistenter *S. aureus*) definiert, wenn der entsprechende *S. aureus* Stamm eine Resistenz gegenüber Cefoxitin zeigte oder eine Sensibilität gegenüber Cefoxitin aber eine Resistenz gegenüber Oxacillin.

Abbildung 25: Bakteriologische Methoden des INH

11.17. Daten der Studienpopulation (bestehend aus 199 PCR bestätigten BUD Patienten)

Variablen		Studien- population (%)	Follow-up BUD Patienten			P-Wert ^a	Drop-out BUD patients (%)	P-Wert ^b
			alle (%)	mit Bewegungs- defizit (%)	ohne Bewegungs- defizit (%)			
1. Stichproben- umfang	BUD Patienten	199 (100)	129 (100)	15 (100)	114 (100)	N.A.	70 (100)	N.A.
	Proportion (%)	(100)	(64.82)	(7.54)	(57.29)	N.A.	(35.18)	N.A.
2. Geschlecht	weiblich	102 (51.26)	69 (53.49)	8 (53.33)	61 (53.51)	0.99	33 (47.14)	0.39
	männlich	97 (48.74)	60 (46.51)	7 (46.67)	53 (46.49)		37 (52.86)	
3. Alter zum Zeitpunkt der Diagnose, in Jahren	Range (minimum-maximum)	2-68	2-68	6-50	2-68	N.A.	2-65	N.A.
	Altersgruppe: 2-11	98 (49.25)	74 (57.36)	10 (66.67)	64 (56.14)	0.44	24 (34.29)	<0.01*
	Altersgruppe: 12-68	101 (50.75)	55 (42.64)	5 (33.33)	50 (43.86)		46 (65.71)	
	Median (interquartile range)	12 (7-21)	10 (7-16)	9 (7-14)	11 (7-16)	N.A.	15.5 (8.25-28)	N.A.
4. Wohnort	Région Maritime	195 (97.99)	129 (100)	15 (100)	114 (100)	N.A.	66 (94.29)	<0.01*
	Distrikt Afagnan	1 (0.50)	0	0	0	N.A.	1 (1.43)	0.35 ^c
	Distrikt Ave	1 (0.50)	1 (0.78)	0	1 (0.88)	1.00 ^c	0	1.00 ^c
	Distrikt Bas Mono	1 (0.50)	0	0	0	N.A.	1 (1.43)	0.35 ^c
	Distrikt Golfé	4 (2.01)	3 (2.33)	1 (6.67)	2 (1.75)	0.31 ^c	1 (1.43)	1.00 ^c
	Distrikt Lacs	2 (1.01)	2 (1.55)	1 (6.67)	1 (0.88)	0.22 ^c	0	0.54 ^c
	Distrikt Vo	6 (3.02)	4 (3.10)	1 (6.67)	3 (2.63)	0.39 ^c	2 (2.86)	1.00 ^c
	Distrikt Yoto	98 (49.25)	70 (54.26)	7 (46.67)	63 (55.26)	0.53	28 (40.00)	0.06
	Distrikt Zio	82 (41.21)	49 (37.98)	5 (33.33)	44 (38.60)	0.69	33 (47.14)	0.21
	Région Plateaux	2 (1.01)	0	0	0	N.A.	2 (2.86)	0.12 ^c
	Distrikt Ani	1 (0.50)	0	0	0	N.A.	1 (1.43)	0.35 ^c
	Distrikt Ogou	1 (0.50)	0	0	0	N.A.	1 (1.43)	0.35 ^c
	Région Centrale	1 (0.50)	0	0	0	N.A.	1 (1.43)	0.35 ^c

Anhang

5. Entfernung des Wohnortes zum CHR, in km	Distrikt Sotouba	1 (0.50)	0	0	0	N.A.	1 (1.43)	0.35 ^c
	Région Savanes	1 (0.50)	0	0	0	N.A.	1 (1.43)	0.35 ^c
	Distrikt Dapaong	1 (0.50)	0	0	0	N.A.	1 (1.43)	0.35 ^c
	nicht bekannt	19 (9.55)	9 (6.98)	0	9 (7.89)	0.60 ^c	10 (14.29)	0.09
	bekannt	180 (90.45)	120 (93.02)	15 (100)	105 (92.11)		60 (85.71)	
	Umkreis von 1-135	180 (100)	120 (100)	15 (100)	105 (100)	N.A.	60 (100)	N.A.
	Umkreis von 1-23	81 (45.00)	47 (39.17)	5 (33.33)	42 (40.00)	0.62	34 (56.67)	0.03*
	Umkreis von 24-135	99 (55.00)	73 (60.83)	10 (66.67)	63 (60.00)		26 (43.33)	
	Median (interquartile range)	24 (21-27)	24 (21-27)	27 (21-39)	24 (21-27)	N.A.	21.75 (18-27)	N.A.
	Mean (standard deviation)	26.66 (15.28)	27.47 (15.83)	36.99 (32.22)	26.11 (11.49)	N.A.	25.03 (14.12)	N.A.
	95% Konfidenzintervall	24.43; 28.88	24.65; 30.29	20.69; 53.30	23.91; 28.31	N.A.	21.48; 28.57	N.A.
6. Duration of disease vor Diagnosestellung, in Tagen	nicht bekannt	2 (1.01)	1 (0.78)	0	1 (0.88)	1.00 ^c	1 (1.43)	1.00 ^c
	bekannt	197 (98.99)	128 (99.22)	15 (100)	113 (99.12)		69 (98.57)	
	0-3,600	197 (100)	128 (100)	15 (100)	113 (100)	N.A.	69 (100)	N.A.
	0-42	102 (51.78)	81 (63.28)	7 (46.67)	74 (65.49)	0.16	21 (30.43)	<0.01*
	43-3,600	95 (48.22)	47 (36.72)	8 (53.33)	39 (34.51)		48 (69.57)	
	Median (interquartile range)	42 (21-112)	28 (21-60)	56 (21-98)	28 (21-60)	N.A.	90 (30-168)	N.A.
	Altersgruppe: 2-11 Jahre	97 (100)	74 (100)	10 (100)	64 (100)	N.A.	23 (100)	N.A.
	0-42	67 (69.07)	57 (77.03)	6 (60.00)	51 (79.69)	0.22 ^c	10 (43.48)	<0.01*
	43-3,600	30 (30.93)	17 (22.97)	4 (40.00)	13 (20.31)		13 (56.52)	
	Altersgruppe: 12-68 J.	100 (100)	54 (100)	5 (100)	49 (100)	N.A.	46 (100)	N.A.
	0-42	35 (35.00)	24 (44.44)	1 (20.00)	23 (46.94)	0.37 ^c	11 (23.91)	0.03*
	43-3,600	65 (65.00)	30 (55.56)	4 (80.00)	26 (53.06)		35 (76.09)	
7. Anzahl der Läsionen	einfache Läsion	195 (97.99)	125 (96.90)	14 (93.33)	111 (97.37)	0.39 ^c	70 (100)	0.30 ^c
	multiple Läsionen	4 (2.01)	4 (3.10)	1 (6.67)	3 (2.63)		0	
	ulzerierte Läsion	118 (59.30)	73 (56.59)	10 (66.67)	63 (55.26)	0.40	45 (64.29)	0.29

Anhang

8. klinische Präsentation	nicht-ulzerierte Läsion	81 (40.70)	56 (43.41)	5 (33.33)	51 (44.74)		25 (35.71)	
	nicht-ulzerierte Läsionen	81 (100)	56 (100)	5 (100)	51 (100)	N.A.	25 (100)	N.A.
	Plaque	34 (41.98)	26 (46.43)	0	26 (50.98)	0.055 ^c	8 (32.00)	0.12
	Nodulus	29 (35.80)	19 (33.93)	1 (20.00)	18 (35.29)	0.65 ^c	10 (40.00)	0.93
	Ödem	17 (20.99)	11 (19.64)	4 (80.00)	7 (13.73)	<0.01 ^{c*}	6 (24.00)	0.99
	Papel	1 (1.23)	0	0	0	N.A.	1 (4.00)	0.35 ^c
	keine sek. Ulzeration ^d	186 (93.47)	119 (92.25)	11 (73.33)	108 (94.74)	0.02 ^{c*}	67 (95.71)	0.55 ^c
	sekundäre Ulzeration ^d	13 (6.53)	10 (7.75)	4 (26.67)	6 (5.26)		3 (4.29)	
	Altersgruppe: 2-11 J.	98 (100)	74 (100)	10 (100)	64 (100)	N.A.	24 (100)	N.A.
	keine sek. Ulzeration ^d	89 (90.82)	65 (87.84)	6 (60.00)	59 (92.19)	0.02 ^{c*}	24 (100)	0.11 ^c
	sekundäre Ulzeration ^d	9 (9.18)	9 (12.16)	4 (40.00)	5 (7.81)		0	
	Altersgruppe: 12-68 J.	101 (100)	55 (100)	5 (100)	50 (100)	N.A.	46 (100)	N.A.
	keine sek. Ulzeration ^d	97 (96.04)	54 (98.18)	5 (100)	49 (98.00)	1.00 ^c	43 (93.48)	0.33 ^c
	sekundäre Ulzeration ^d	4 (3.96)	1 (1.82)	0	1 (2.00)		3 (6.52)	
9. Lokalisation der Läsion	Obere Extremität	87 (43.72)	51 (39.53)	6 (40.00)	45 (39.47)	0.97	36 (51.43)	0.11
	Untere Extremität	74 (37.19)	50 (38.76)	8 (53.33)	42 (36.84)	0.22	24 (34.29)	0.53
	Rumpf/Kopf	38 (19.10)	28 (21.71)	1 (6.67)	27 (23.68)	0.19 ^c	10 (14.29)	0.20
10. Kategorie der Läsion	Kategorie I	85 (42.71)	59 (45.74)	3 (20.00)	56 (49.12)	0.03 [*]	26 (37.14)	0.24
	Kategorie II	71 (35.68)	44 (34.11)	3 (20.00)	41 (35.96)	0.22	27 (38.57)	0.53
	Kategorie III	43 (21.61)	26 (20.16)	9 (60.00)	17 (14.91)	<0.01 [*]	17 (24.29)	0.50
	Altersgruppe: 2-11 J.	98 (100)	74 (100)	10 (100)	64 (100)	N.A.	24 (100)	N.A.
	Kategorie I	46 (46.94)	37 (50.00)	1 (10.00)	36 (56.25)	<0.01 [*]	9 (37.50)	0.29
	Kategorie II	31 (31.63)	21 (28.38)	2 (20.00)	19 (29.69)	0.71 ^c	10 (41.67)	0.23
	Kategorie III	21 (21.43)	16 (21.62)	7 (70.00)	9 (14.06)	<0.01 ^c	5 (20.83)	0.94
	Altersgruppe: 12-68 J.	101 (100)	55 (100)	5 (100)	50 (100)	N.A.	46 (100)	N.A.
	Kategorie I	39 (38.61)	22 (40.00)	2 (40.00)	20 (40.00)	1.00 ^c	17 (36.96)	0.91
	Kategorie II	40 (39.60)	23 (41.82)	1 (20.00)	22 (44.00)	0.39 ^c	17 (36.96)	0.62

Anhang

	Kategorie III	22 (21.78)	10 (18.18)	2 (40.00)	8 (16.00)	0.22 ^c	12 (26.09)	0.34
11. Gelenk- beteiligung	nicht vorhanden	135 (67.84)	84 (65.12)	9 (60.00)	75 (65.79)	0.66	51 (72.86)	0.27
	vorhanden	64 (32.16)	45 (34.88)	6 (40.00)	39 (34.21)		19 (27.14)	
			1 (9.09)		0		2 (10.53)	
12. Ort der Therapie	CHR und USP	1 (0.50)	1 (0.78)	0	1 (0.88)	1.00 ^{c*}	0	1.00 ^{c*}
	CHR oder USP	198 (99.50)	128 (99.22)	15 (100)	113 (99.12)		70 (100)	
	CHR oder USP	198 (100)	128 (100)	15 (100)	113 (100)	<0.01 [*]	70 (100)	0.048 [*]
	nur CHR (mit Hospitalisierung)	86 (43.43)	49 (38.28)	13 (86.67)	36 (31.86)		37 (52.86)	
	nur USP (ohne Hospitalisierung)	112 (56.57)	79 (61.72)	2 (13.33)	77 (68.14)		33 (47.14)	
13. antibiotische Therapie	nicht bekannt	1 (0.50)	0	0	0	N.A.	1 (1.43)	0.35 ^c
	bekannt	198 (99.50)	129 (100)	15 (100)	114 (100)		69 (98.57)	
	Vollständig oder nicht	198 (100)	129 (100)	15 (100)	114 (100)	1.00 ^c	69 (100)	1.00 ^c
	vollständig	193 (97.47)	126 (97.67)	15 (100)	111 (97.37)		67 (97.10)	
	nicht vollständig	5 (2.53)	3 (2.33)	0	3 (2.63)		2 (2.90)	
14. operative Therapie	nicht durchgeführt	145 (72.86)	94 (72.87)	4 (26.67)	90 (78.95)	<0.01 ^{c*}	51 (72.86)	1.00
	durchgeführt	54 (27.14)	35 (27.13)	11 (73.33)	24 (21.05)		19 (27.14)	
	durchgeführt	54 (100)	35 (100)	11 (100)	24 (100)	0.31 ^c	19 (100)	0.29 ^c
	Hauttransplantation	51 (94.44)	34 (97.14)	10 (90.91)	24 (100)		17 (89.47)	
	Keine Hauttransplantation	3 (5.56)	1 (2.86)	1 (9.09)	0		2 (10.53)	
15. Ort der Physiotherapie	keine Physiotherapie	24 (12.06)	12 (9.30)	0	12 (10.53)	0.36 ^c	12 (17.14)	0.16
	Physiotherapie	175 (87.94)	117 (90.70)	15 (100)	102 (89.47)		58 (82.86)	
	Physiotherapie	175 (100)	117 (100)	15 (100)	102 (100)	0.01 [*]	58 (100)	0.92
	beide: CHR und USP	58 (33.14)	39 (33.33)	10 (66.67)	29 (28.43)		19 (32.76)	
	ein Ort: CHR oder USP/zuhause	117 (66.86)	78 (66.67)	5 (33.33)	73 (71.57)		39 (67.24)	
	ein Ort: CHR oder USP/zuhause	117 (100)	78 (100)	5 (100)	73 (100)	0.08 ^c	39 (100)	0.02 [*]
	nur CHR	36 (18.09)	18 (23.08)	3 (60.00)	15 (20.55)		18 (46.15)	

Anhang

16. Physiotherapie: Anzahl der Sitzungen	nur USP/zu Hause	81 (40.70)	60 (76.92)	2 (40.00)	58 (79.45)		21 (53.85)	
	nicht bekannt	53 (26.63)	34 (26.36)	1 (6.67)	33 (28.95)	0.11 ^c	19 (27.14)	0.96
	bekannt	146 (73.37)	95 (73.64)	14 (93.33)	81 (71.05)		51 (72.86)	
	24-520 Sitzungen	146 (100)	95 (100)	14 (100)	81 (100)	N.A.	51 (100)	N.A.
	24-99 Sitzungen	71 (48.63)	46 (48.42)	4 (28.57)	42 (51.85)	0.11	25 (49.02)	0.95
	100-520 Sitzungen	75 (51.37)	49 (51.58)	10 (71.43)	39 (48.15)		26 (50.98)	
	Median (interquartile range)	100 (65-140)	100 (65-160)	180 (80-237.5)	90 (65-140)	N.A.	100 (70-128)	N.A.
17. Bewegungsdefizit (LOM) bei Entlassung	nicht bekannt	7 (3.52)	3 (2.33)	1 (6.67)	2 (1.75)	0.31 ^c	4 (5.71)	0.22
	bekannt	192 (96.48)	126 (97.67)	14 (93.33)	112 (98.25)		66 (94.29)	
	LOM bei Entlassung untersucht	192 (100)	126 (100)	14 (100)	112 (100)	N.A.	66 (100)	N.A.
	kein LOM bei Entlassung	167 (86.98)	109 (84.50)	5 (35.71)	104 (92.86)	<0.01*	58 (87.88)	0.97
	LOM bei Entlassung	25 (13.02)	17 (13.18)	9 (64.29)	8 (7.14)		8 (12.12)	
	Altersgruppe: 2-11 J.	98 (100)	74 (100)	10 (100)	64 (100)	N.A.	24 (100)	N.A.
	kein LOM bei Entlassung	83 (84.69)	63 (85.14)	2 (20.00)	61 (95.31)	<0.01 ^{c*}	20 (83.33)	1.00 ^c
	LOM bei Entlassung	15 (15.31)	11 (14.86)	8 (80.00)	3 (4.69)		4 (16.67)	
	Altersgruppe: 12-68 J.	101 (100)	55 (100)	5 (100)	50 (100)	N.A.	46 (100)	N.A.
	kein LOM bei Entlassung	91 (90.10)	49 (89.09)	4 (80.00)	45 (90.00)	0.45 ^c	42 (91.30)	0.75 ^c
18. Zeit bis zur Abheilung, in Tagen	LOM bei Entlassung	10 (9.90)	6 (10.91)	1 (20.00)	5 (10.00)		4 (8.70)	
	nicht bekannt	15 (7.54)	5 (3.88)	3 (20.00)	2 (1.75)	0.02 ^{c*}	10 (14.29)	0.03*
	bekannt	184 (92.46)	124 (96.12)	12 (80.00)	112 (98.25)		60 (85.71)	
	1-146	92 (50.00)	63 (50.81)	3 (25.00)	60 (53.57)	0.06	29 (48.33)	0.75
	147-784	92 (50.00)	61 (49.19)	9 (75.00)	52 (46.43)		31 (51.67)	
	Median (interquartile range)	146.5 (106-211.50)	143.5 (103.75-210)	311 (225.50-355.75)	134 (102.50-191.50)	N.A.	148.5 (114.75-216.75)	N.A.
	Kategorie I: Time to heal bekannt	79	57	2	55	N.A.	22	N.A.

Anhang

19. Zeitabstand zwischen Datum der Entlassung und des Follow-up Termins, in Tagen	Kategorie I: Median (interquartile range)	114 (95-150)	108 (93.50-149.50)	324 (30-618)	108 (93-149)	N.A.	126 (102.00-170.50)	N.A.
	Kategorie II: Time to heal bekannt	66	42	2	40	N.A.	24	N.A.
	Kategorie II: Median (interquartile range)	151 (126.50-209.50)	151 (125.75-208)	121.5 (100-143)	152.5 (125.75-209.50)	N.A.	151 (128.50-209.25)	N.A.
	Kategorie III: Time to heal bekannt	39	25	8	17	N.A.	14	N.A.
	Kategorie III: Median (interquartile range)	240 (161.50-311)	256 (177-314)	314.5 (305.75-355.75)	187 (158-259)	N.A.	192 (134.50-269.50)	N.A.
	nicht bekannt o.N.A.	N.A.	10 (7.75)	5 (33.33)	5 (4.39)	N.A.	N.A.	N.A.
	bekannt	N.A.	119 (92.25)	10 (66.67)	109 (95.61)	N.A.	N.A.	N.A.
	24-1,930	N.A.	119 (100)	10 (100)	109 (100)	N.A.	N.A.	N.A.
	24-576	N.A.	60 (50.42)	5 (50.00)	55 (50.46)	0.98	N.A.	N.A.
	577-1,930	N.A.	59 (49.58)	5 (50.00)	54 (49.54)	N.A.	N.A.	N.A.
20. Todesfall im Studienzeitraum	Mean (standard deviation)	N.A.	708.50 (473.97)	637.80 (588.98)	714.99 (464.80)	N.A.	N.A.	N.A.
	95% Konfidenzintervall	N.A.	623.34; 793.66	272.75; 1,002.85	627.73; 802.25	N.A.	N.A.	N.A.
	Kein Todesfall	196 (98.49)	129 (100)	15 (100)	114 (100)	1.00 ^c	67 (95.71)	0.04 ^{c*}
	Todesfall	3 (1.51)	0	0	0		3 (4.29)	

Tabelle 11.: Vollständige Daten der Studienpopulation

Modifiziert nach: Beissner, Arens, Wiedemann, et al. Treatment Outcome of Patients with Buruli Ulcer in Togo

N.A., nicht anwendbar (engl.: not applicable; N.A)

^a *P*-Werte: Vergleich zwischen dem Follow-Up Kollektiv mit Bewegungsdefiziten und dem Follow-up Kollektiv ohne Bewegungsdefizite.

^b *P*-Werte: Vergleich zwischen dem Follow-up Kollektiv (mit und ohne Bewegungsdefizite) und den Drop-out Kollektiv.

^c Fisher exact chi-square test.

^d Sekundäre Ulzeration eines initialen Ödems unter antimykobakterieller Therapie.

*als statistisch signifikante Unterschiede wurden *P*-Werte <0,05 gewertet.

11.18. Tabelle sämtlicher erhobener Parameter

Quelle	unabhängige Variablen	abhängige Variablen
BU-01 Formular, Daten aus Patientenakten; Follow-up Formular, Teil A	generelle Informationen	Name des Patienten Adresse (Dorf/Stadt) Distrikt Region Land Alter zum Zeitpunkt der Diagnose (Jahre) Geschlecht Beruf Patienten Klassifizierung zum Zeitpunkt der Diagnose (neuer Fall/Rezidiv) Datum der Diagnosestellung oder Aufnahme Datum der kompletten Heilung Dauer der Erkrankung vor dem Aufsuchen medizinischer Versorgung
BU-01 Form, Daten aus Patientenakten	klinische Vorgeschichte zum Zeitpunkt der Diagnose	Bewegungsdefizit eines Gelenks
BU-01 Formular, Daten aus Patientenakten; Follow-up Formular, Teil B	Läsionsart	<u>nicht-ulzerative Läsionen:</u> Nodulus Ödem Osteomyelitis Plaque Papula ulzerative Läsion
BU-01 Formular, Daten aus Patientenakten; Follow-up Formular, Teil B	Kategorie der Läsion(en)	Kategorie I Kategorie II Kategorie III, multiple Läsionen, Läsionen kritischer Regionen, Osteomyelitis
BU-01 Formular, Daten aus Patientenakten	Lokalisation der Läsion(en)	Kopf und Hals Obere Extremität Untere Extremität Thorax Rücken Abdomen Gesäß Kritische Regionen (Kopf, Brust, Genitalien)
BU-01 Formular, Daten aus Patientenakten; Follow-up Formular, Teil C	Form der Therapie	Wundversorgung/Verbände Antibiotika Operation(en) POD
BU-01 Formular, Daten aus Patientenakten	Antibiotika Dosis	Rifampicin (mg) Streptomycin (g) andere (Name; mg)

BU-01 Formular, Daten aus Patientenakten; Follow-up Formular, Teil G	Therapieergebnis	1a: antibiotische Therapie vollständig 1b: antibiotische Therapie nicht vollständig 2a: geheilt ohne Operation 2b: geheilt mit Operation 3a: geheilt ohne Bewegungsdefizit 3b: geheilt mit Bewegungsdefizit 4: Überweisung für weitere Therapie 5: keine Folgeuntersuchung (Tod)
Follow-up Formular, Teil A und D	klinische Befunde zum Zeitpunkt des Follow-up	BCG Narbe (ja/nein) BUD Fall in der Familie (ja/nein) Verdacht auf ein Rezidiv multiple Läsionen Auftreten einer weiteren Läsion im Zeitraum von Entlassung bis Follow-ups (Trauma, Verbrennung oder andere) Dauer der neuen Erkrankung/Läsion Lokalisation der Läsion(en) (obere -, untere Extremität, andere)
Follow-up Formular, Teil E	Verdacht auf BUD Läsion	Klinische Präsentation (Nodulus, Ödem, Osteomyelitis, Plaque, Papula, Ulkus) Rezidiv Lokalisation der Läsion Fotodokumentation der Läsion
Follow-up Formular, Teil F	Sammlung klinischer Proben für Labormethoden	Wundabstrich FNA 3mm Punch Biopsie
Follow-up Formular, Teil G	Bewegungsdefizit	Bewegungsdefizit vor Therapiebeginn Lokalisation des Bewegungsdefizits vor Therapiebeginn Spontane Entwicklung eines Bewegungsdefizits ohne Intervention Entwicklung eines Bewegungsdefizits aufgrund einer Intervention (operativ)
	Grund des Bewegungsdefizits	multiple Interventionen Interventionen aufgrund von BUD
	Bewegungsdefizit	Grad des Bewegungsdefizits goniometrische Messung des Bewegungsumfangs Behinderung des Patienten (ja/nein) Einschränkungen bei der Ausführung neuer Aktivitäten Größe der Narbe (___ cm Durchmesser)
Follow-up Formular, Teil H	Subjektiv empfundene Beeinträchtigung	Beeinträchtigung bei dem/der: Durchführung der Körperhygiene Ankleiden Benutzung der Toilette Beeinträchtigung bei dem/der: Zurücklegen kurzer Distanzen Zurücklegen längerer Distanzen Gehen auf unebenem Gelände Benutzung von Fahrzeugen

Rennen

Beeinträchtigung bei dem/der:

Erledigung von Besorgungen (Einkäufe)

Zubereitung von Mahlzeiten

Kinderbetreuung

Erledigung von Arbeiten im Haushalt

Beeinträchtigung bei der:

Schulischen Aktivitäten

Ausübung des Berufs

Freizeitaktivitäten

Aktivitäten des sozialen Lebens

Tabelle 12: Sämtliche erhobene Parameter

Modifiziert nach: Beissner, Arens, Wiedemann, et al. Treatment Outcome of Patients with Buruli Ulcer in Togo

11.19. Diagramme: Kategorien und klinische Präsentation als Funktion des Alters

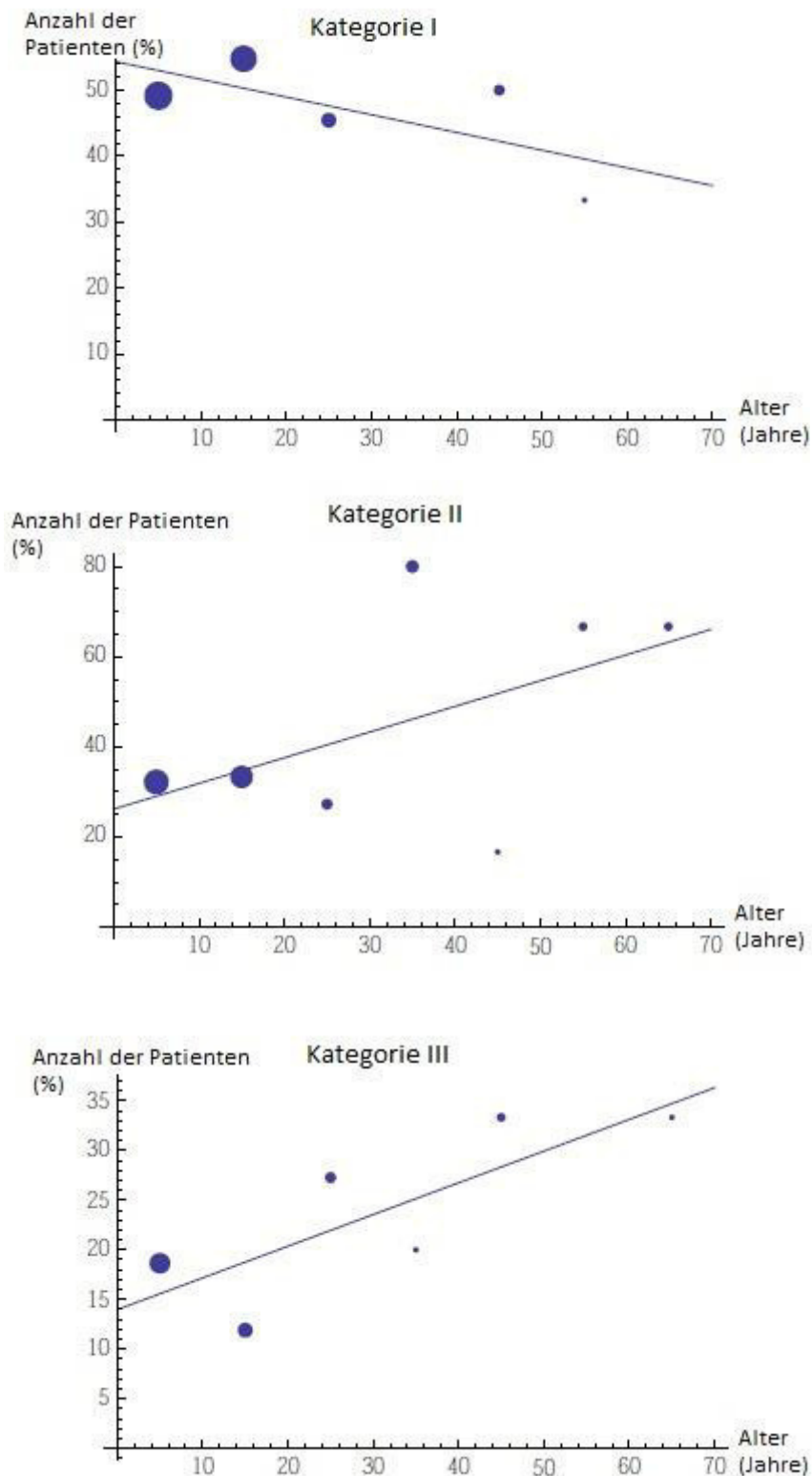
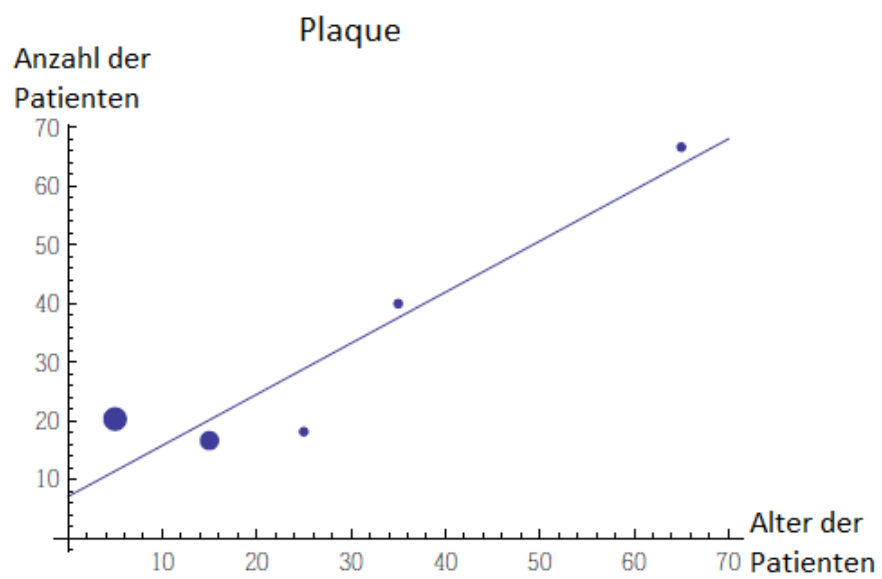
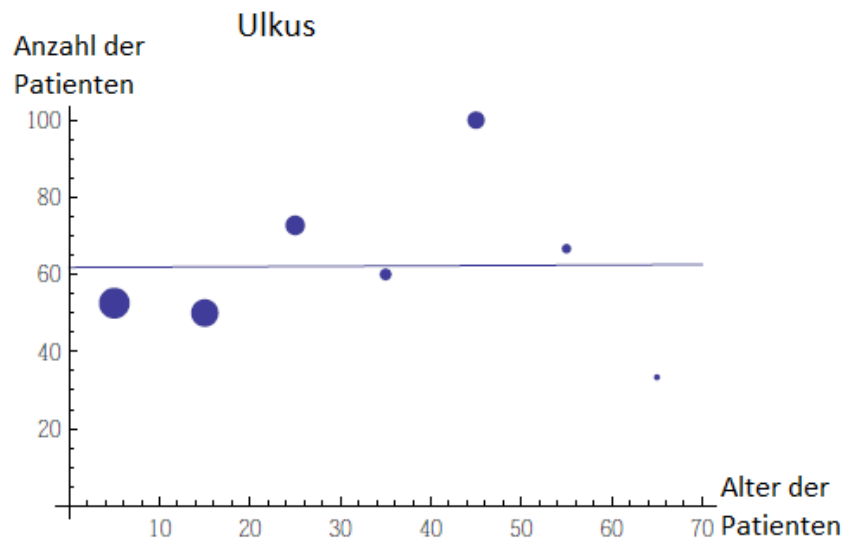


Abbildung 26: Kategorie der Läsion als Funktion des Alters des Follow-up Kollektivs

Die blauen Kreise zeigen die Prozentzahl der Individuen mit der entsprechenden Kategorie der BUD Läsion anhand der Altersgruppen (jeweils 10 Jahre Spannweite). Die Größe der blauen Kreise ist nach der Gesamtzahl ($n=129$) der Patienten in der entsprechenden Altersgruppe skaliert. Die blaue Linie zeigt die Vorhersage des logistischen Regressionsmodells.



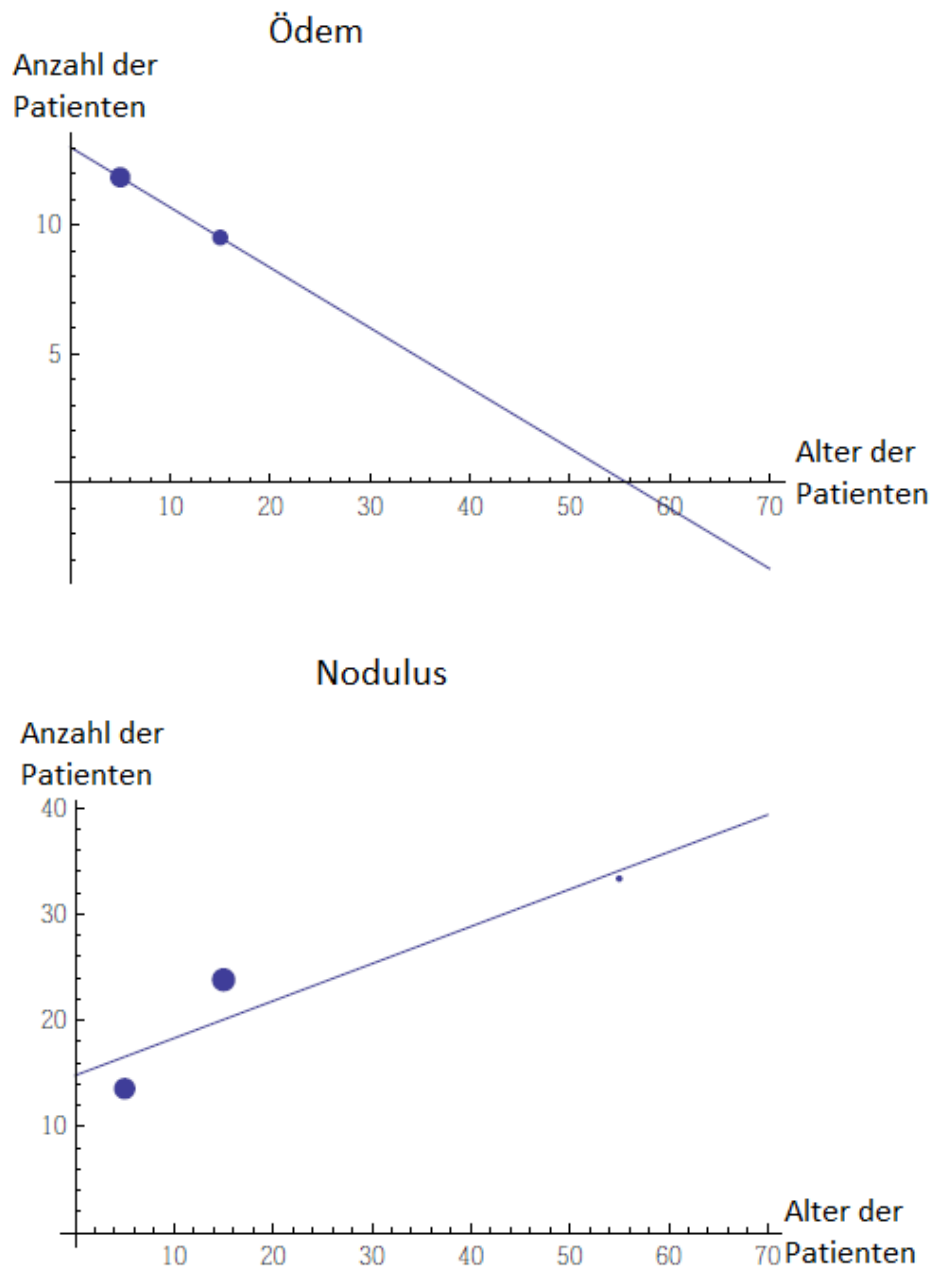


Abbildung 27: Klinische Präsentation als Funktion des Alters des Follow-up Kollektivs

Die blauen Kreise zeigen die Prozentzahl der Individuen mit der entsprechenden klinischen Präsentation der BUD Läsion anhand der Altersgruppen (jeweils 10 Jahre Spannweite). Die Größe der blauen Kreise ist nach der Gesamtzahl (n=129) der Patienten in der entsprechenden Altersgruppe skaliert. Die blaue Linie zeigt die Vorhersage des logistischen Regressionsmodells.

11.20. Zusammenfassung des Manuals zur „Prevention of Disability“ von Handicap International

In brief, basic rehabilitation in Togo follows standardized guidelines [La Prévention des Incapacités, Manuel de référence pour la rééducation en kinésithérapie des personnes après des lésions cutanées importantes (brûlure, ulcère de Buruli). Handicap International, 2009] to prevent and reduce pain, control edema, maintain or improve joint movement, as well as minimizing scarring, fibrosis and adhesions while restoring the patient's participation in daily activities.

Edema is treated by the application of compression bandages, which are reapplied one to two times daily and elevation of the affected limb, along with slow and repetitious exercising, which ideally is carried out frequently. This prevents the accumulation of liquid and supports drainage.

The treatment of deformities includes the positioning of the affected body part opposite the skin contracting forces of the lesion and anti-deformity splinting.

Scarring is treated with the massaging and compression of the thickening skin. The massage is used to mobilize the skin and also to hydrate the scar e.g. with sheabutter. During the first period, which is during the first six months, a surface massage is applied several times daily, while, after the initial phase, a deep massage is recommended. The compression may be applied by means of an elastic bandage or pressure garments, which are recommended to be worn 23 out of 24 hours for 12 to 18 months.

To restore and improve joint mobility, exercises performed by the patient under previous guidance of a physical therapist, as well as group gymnastics/exercises, performed ideally in homogenous groups, are carried out two to three times daily. Each exercise should be repeated 10 to 20 times and revised if necessary.

In order to reintegrate the patient and to promote better function in daily activities, it is recommended that daily treatment be continued e.g. massages, stretching, performing exercises, which can be performed at the home of the patient, as well as the handling of the scar e.g. avoiding direct sun exposure and inspecting the scar on a regular basis. Visits to the Center should be held every two months for a supervision of the progress made. Additionally, the fitting of walkers, crutches, wheel-chairs, tricycles and canes is used to help alleviate challenges that the patient may encounter due to the handicap.

In order to evaluate the patient's progress, it is necessary to determine whether the patient's condition improved, remained constant or further deteriorated during the implementation of the prescribed treatment. If no amelioration is evident, such questions as the following should be posed so as to identify any potential barriers in adhering to the recommended treatment: Does the patient's socio-economic position allow him/her to perform and follow the treatment? Is the patient motivated and cooperative during his/her reeducation? Does the applied method suit and adapt to the patient and his/her needs?

Eidesstattliche Versicherung

Arens, Nathalie

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Buruli Ulkus Erkrankungen in Togo 2007-2013:
Nachuntersuchung behandelter Patienten**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 08.12.2017

Ort, Datum

Nathalie Arens

Unterschrift Doktorandin/Doktorand